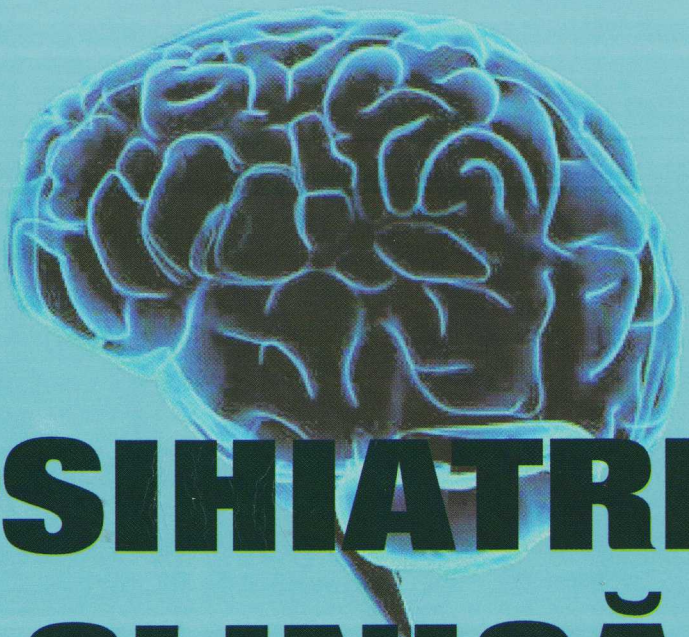
Dan PRELIPCEANU



PSIHIATRIE CLINICĂ

EM EDITURA MEDICALĂ

Sub redacţia

Prof. dr. **Dan PRELIPCEANU**

PSIHIATRIE CLINICĂ

EDITURA MEDICALĂ

Bucureşti, 2015

Lista autorilor

Prof. dr. **Ovidiu BĂJENARU,** medic primar neurolog, şeful Clinicii Neurologie, Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" din Bucureşti

Dr. **Maria LADEA,** medic primar psihiatru, şef de secţie, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia" Bucureşti, dr. în ştiinţe medicale, şef de lucrări, Catedra de Psihiatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" din Bucureşti

Prof. dr. **Mircea LĂZĂRESCU,** Disciplina de Psihiatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş" din Timişoara, membru emerit al Academiei de Ştiinţe Medicale.

Prof. dr. **Dragoş MARINESCU,** medic primar psihiatru, Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova, Clinica I-a Psihiatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie din Craiova

Psih. dr. **Cristina Adina POPESCU,** cercetător ştiinţific gr. II, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia" din Bucureşti

Prof. dr. **Dan PRELIPCEANU,** medic primar psihiatru, şef de secţie Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia" Bucureşti, şeful Catedrei de Psihiatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" din Bucureşti

Psih. dr. **Maria ŞERBĂNESCU-GRIGOROIU,** cercetător ştiinţific gr. I, Compartimentul de Cercetare de Genetică Psihiatrică Biometrică, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia" din Bucureşti

Au colaborat:

Dr. **Alina BELDIE**, medic specialist psihiatru, Centrul de Evaluare şi Tratament al Tinerilor Toxicodependenţi „Sf. Stelian" din Bucureşti, psiholog clinician, doctorand în ştiinţe medicale

Dr. **Elena CĂLINESCU**, medic rezident psihiatru anul V, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia" din Bucureşti, doctorand în ştiinţe medicale

Dr. **Victor MARINESCU**, medic primar psihiatru, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia" din Bucureşti, dr. în ştiinţe medicale, şef de lucrări, Catedra de Psihiatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" din Bucureşti

Dr. **Carmen Elena UDREA**, medic specialist psihiatru, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia" din Bucureşti, doctorand în ştiinţe medicale, asistent universitar la Catedra de Psihiatrie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" din Bucureşti

Cuprins

CUVÂNT ÎNAINTE 19

ISTORIA ŞI ACTUALITATEA PSIHOPATOLOGIEI PENTRU PSIHIATRIE 21
Jaspers şi psihopatologia clinică clasică 22
Psihanaliza 23
Psihologia comportamentală 26
Fenomenologia 27
Modele sociale în psihopatologie 29
Psihopatologia clinică promovată de DSM-III 30
Psihologia cognitivă 32
Psihopatologia developmentală (dezvoltării) 33
Psihopatologia evoluţionistă 34

SEMIOLOGIE PSIHIATRICĂ 39
Semiologia funcţiilor cognitive 39
Atenţia 39
Disprosexiile 40
Percepţia 41
Psihopatologia percepţiei 42
Memoria 49
Sistemele de memorie 50
Tulburările de memorie (dismneziile) 53
Clasificarea etiologică a tulburărilor de memorie 56
Gândirea 57
Operaţiile gândirii 57
Psihopatologia gândirii 58
Semiologia afectivităţii 66
Modificări patologice (distimii) 67
Semiologia manifestărilor instinctive 70
Instinctul alimentar 70
Instinctul de apărare 70
Instinctul sexual şi de reproducere 71

Semiologia voinţei ... 71
Tulburările de voinţă (disbuliile) ... 72
Semiologia activităţii motorii (psihopatologia comportamentului expresiv şi a motricităţii) ... 72
Ţinuta ... 73
Mimica (expresie verbală şi nonverbală) ... 73
Diminuarea activităţii motorii (hipoactivitate/hipokinezie/bradikinezie) ... 74
Exagerarea activităţii psihomotorii (hiperkinezia/tahikinezia) ... 75
Semiologia conştiinţei ... 77
Tulburările predominant cantitative ... 79
Tulburările predominant calitative ... 80
Tulburările mixte ... 81
Semnificaţia semiologică a personalităţii ... 82
Sindroame, stări şi pattern-uri psihopatologice ... 83
Agitaţia psiho-motorie ... 85
Atacul de panică ... 87
Delirium-ul (stare confuzională acută/stare confuzională de tip delirant/ sindrom psiho-organic acut/encefalopatie metabolică sau toxică) ... 88
Sindromul demenţial ... 92
Sindromul catatonic ... 94
Sindromul Korsakov ... 95
Starea disociativă ... 97
Sindromul conversiv ... 97
Sindromul hipocondriac ... 98
Sindromul de automatism mintal (sindromul xenopatic) ... 99

TERAPIILE PSIHIATRICE ... 101
Terapiile biologice ... 101
Medicaţia psihotropă ... 101
Hipnoticele ... 101
Tranchilizantele (anxioliticele) ... 103
Antipsihoticele convenţionale (neurolepticele) ... 117
Modul de acţiune a neurolepticelor ... 121
Efecte adverse ale neurolepticelor (NL) ... 122
Indicaţii şi mod de administrare ... 126
Antipsihotice neconvenţionale (atipice) ... 128
Stabilizatoarele sistemului dopaminergic (Aripiprazol – Abilify) ... 137
Alte antipsihotice atipice ... 138
Antidepresivele ... 140
Antidepresive triciclice (ADT) ... 142
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) ... 143
Antidepresive duale ... 146
Alte antidepresive ... 149
Strategii în utilizarea AD ... 153
Antidepresivele în sarcină şi post-partum ... 155
Antidepresivele şi riscul de suicid ... 156

Timostabilizatoare 156
A. Litiu şi săruri de litiu 157
B. Medicamente antiepileptice cu efect timostabilizator 162
Medicaţia tulburărilor deteriorativ-demenţiale 168
Inhibitorii de colinesterază 169
Inhibitorii de colinesterază şi butirilcolinesterază 170
Modulatori ai receptorilor NMDA 172
Alte molecule farmacologice utilizate în tratamentul tulburărilor deteriorativ-demenţiale cu rezultate parţial confirmate de unele meta-analize 173
Terapia electroconvulsivantă 176
Noţiuni de psihoterapie 181
Psihoterapia psihodinamică 182
Psihoterapia suportivă 196
Intervenţia în criză 197
Psihoterapia familială 198
Psihoterapia de grup 200
Aspecte etice ale psihoterapiei 201
Reabilitarea psiho-socială (terapii de integrare) 202

ABUZUL ŞI DEPENDENŢA DE SUBSTANŢE PSIHO-ACTIVE 205
Noţiuni generale de psihopatologia şi etiologia dependenţelor de substanţe psiho-active 205
Noţiuni de psihopatologie generală 207
Craving-ul 207
Neurobiologia dependenţelor 209
Abuzul şi dependenţa de alcool 220
Definiţii 220
Epidemiologie 224
Alcoolul şi sănătatea publică 224
Istoria naturală a alcoolismului 226
Diagnostic pozitiv. Criterii de diagnostic 226
Clasificarea clinică psihiatrică 227
Markeri biologici în alcoolism 231
Combinaţii de teste 238
Aplicaţii clinice 239
Confirmarea suspiciunii de abuz etanolic 239
Screeningul abuzului etanolic în populaţia generală 239
Aplicaţii în medicina legală 240
Siguranţa publică (piloţi, persoane ce şofează sub influenţa etanolului) ... 240
Complicaţiile somatice ale alcoolismului 241
Sindromul alcoolic fetal (s.a.f.) 249
Complicaţii psihiatrice 250
Intoxicaţia alcoolică idiosincratică 254

Comorbidităţi ale alcoolismului 255
Etiopatogenie 255
Neurobiologia alcoolismului 256
Subtipuri etiologice ale alcoolismului 257
Factorii genetici 259
Factorii sociali şi stresul 259
Diagnostic diferenţial 260
Evoluţie. Prognostic 261
Evaluarea persoanelor la care bănuim o problemă legată de alcool 263
Recomandări generale 263
Importanţa detecţiei precoce a consumului problematic de alcool 264
Tratament 270
Tratamentul sindromului de sevraj (dezintoxicarea) 271
Reabilitarea 277
Tratamentul farmacologic de menţinere şi prevenire a recăderilor 277
Alte tulburări adictive 290
Tulburări ale uzului de sedative, hipnotice şi anxiolitice 291
Intoxicaţie acută datorită utilizării de sedative sau hipnotice (ICD - 10) 294
Opioidele 303
Epidemiologie 303
Costul social al dependenţei la opiacee 304
Istoria naturală şi evoluţia dependenţei la opioide 304
Etiopatogenie 305
Sindromul de dependenţă datorită utilizării de opioide 306
Diagnostic pozitiv 306
Diagnostic diferenţial 307
Complicaţii medicale 307
Tratamentul intoxicaţiei acute 307
Tratamentul supradozei cu opiacee (Schuckit, 2000) 308
Tratamentul dependenţei la opioide 309
Tratamentul de menţinere (metadonă, buprenorfină) 315
Tratamentul substitutiv în cazul polidependenţei 317
Prevenirea recăderilor 319
Comorbidităţi psihiatrice 322
Cocaina şi alte stimulente 324
Intoxicaţia acută cu stimulente 324
Trăsături clinice 324
Diagnostic diferenţial 325
Tratament 325
Sevrajul la stimulente 325
Trăsături clinice 325
Tratament 326
Cocaina 326
Epidemiologie 326
Amfetaminele 332

Halucinogenele ... 335
MDMA (ecstasy) ... 337
PCP (fenciclidina) ... 339
Canabis ... 341
Inhalante ... 345

SCHIZOFRENIA ... 351
Date istorice ... 351
Epidemiologie ... 352
Instrumente de evaluare ... 352
Prevalenţa, incidenţa şi riscul morbid ... 354
Prevalenţa ... 354
Incidenţa ... 355
Riscul morbid ... 356
Comorbiditatea ... 356
Mortalitatea ... 357
Fertilitatea ... 358
Influenţa sexului, vârstei, etniei, statutului marital ... 358
Sexul ... 358
Vârsta ... 359
Etnia ... 360
Statutul marital ... 360
Factorii sociali ... 360
Fenomenul de emigrare şi statutul de minoritate ... 361
Urbanizarea şi industrializarea ... 361
Factori de risc ... 362
Dezechilibrul sezonier al naşterilor ... 362
Ipoteze referitoare la concepţie ... 362
Ipoteze perinatale ... 362
Ipoteza infecţioasă ... 363
Complicaţiile obstetricale ... 365
Anatomopatologie, imagistică structurală şi funcţională ... 366
Anatomopatologie ... 366
Imagistica cerebrală structurală şi funcţională ... 368
Imagistica structurală ... 368
Imagistica funcţiei cerebrale ... 370
Markeri biologici ... 371
Markeri imunitari ... 374
Afectarea funcţiilor cognitive ... 374
Etiopatogenia ... 381
Factori ereditari ... 381
Studii de agregare familială ... 382
Studiul gemenilor ... 383
Studiul copiilor gemenilor discordanţi pentru schizofrenie ... 384
Studiul copiilor adoptaţi ... 384

Modul de transmitere 385
Mecanisme neurochimice 388
Factori psiho-sociali 401
Teoria neurodezvoltării 404
Date de imagistică 405
Date anatomopatologice 406
Date neurocognitive 408
Rolul complicaţiilor obstetricale 408
Influenţa variaţiilor sezoniere ale naşterii şi ipotezele virale 409
Ipoteze fiziopatologice 409
Conceptul de vulnerabilitate 411
Markerii de vulnerabilitate 413
Clinica schizofreniei 415
Diagnosticul pozitiv 415
Subtipurile de schizofrenie 418
Schizofrenia paranoidă 418
Schizofrenia hebefrenică (ICD-10) sau dezorganizată (DSM IV-TR) 419
Schizofrenia catatonică 420
Schizofrenia nediferenţiată 421
Schizofrenia reziduală 421
Schizofrenia simplă 422
Depresia post-schizofrenie 422
Instrumente de evaluare 423
Diagnostic diferenţial 424
Comorbidităţi psihice şi somatice 425
Evoluţia şi prognosticul 426
Evoluţia 426
Prognostic 432
Tratament 434
Managementul schizofreniei 434
Intervenţii psihosociale 437

ALTE TULBURĂRI PSIHOTICE 453
Tulburarea schizo-afectivă 453
Tulburarea delirantă (paranoia) şi tulburarea psihotică indusă *(folie à deux)* 454
Tulburarea psihotică scurtă 458
Tulburarea schizofreniformă 458

TULBURĂRILE AFECTIVE 463
Tulburarea depresivă majoră (depresia monopolară, depresia unipolară) ... 463
Tulburarea bipolară 478
Episodul maniacal 479
Tulburarea ciclotimică 489
Tulburarea distimică 489

TULBURĂRILE ANXIOASE ŞI TULBURĂRILE SOMATOFORME 495
Tulburările anxioase 495
Tulburarea de panică (TP) cu/fără agorafobie (anxietatea paroxistică episodică) 497
Fobiile specifice (simple). Fobia socială 504
Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) 508
Tulburarea de anxietate generalizată (TAG) 516
Tulburarea acută de stres (TAS) 521
Tulburarea de stres posttraumatic (TSPT) 523
Tulburările somatoforme 527
Tulburările somatoforme. Neurastenia. Sindromul oboselii cronice 527
Tulburarea de somatizare 530
Tulburarea somatoformă nediferenţiată 534
Tulburarea algică 535
Hipocondria (tulburarea hipocondriacă) 537
Tulburarea dismorfică corporală 540
Tulburarea somatoformă fără alte specificaţii 541
Neurastenia 541
Sindromul oboselii cronice 542

TULBURĂRILE FALSE (FACTICE) ŞI SIMULAREA 545
Tulburările **false (factice) (TF)** 546
Simularea 552

TULBURĂRILE CONVERSIVE ŞI DISOCIATIVE 557
Tulburarea conversivă 558
Tulburările disociative 562
Amnezia disociativă 564
Fuga disociativă 565
Stuporul disociativ 566
Tulburarea disociativă de identitate (Tulburarea de personalitate multiplă) 566
Tulburarea de depersonalizare 571

TULBURĂRILE DE PERSONALITATE 573
Cluster-ul A 589
Tulburarea paranoidă de personalitate (TPP) 589
Tulburarea schizoidă de personalitate (TPS) 591
Tulburarea schizotipală de personalitate (TPST) 593
Cluster-ul B 594
Tulburarea antisocială de personalitate (TPA) 594
Tulburarea de personalitate borderline (TPB) 596
Tulburarea histrionică de personalitate (TPH) 601
Tulburarea narcisică de personalitate (TPN) 603

Cluster-ul C 604
Tulburarea de personalitate evitantă (TPE) 604
Tulburarea de personalitate dependentă (TPD) 606
Tulburarea de personalitate obsesivo-compulsivă (TPOC) 607
Alte tulburări de personalitate 609
TP depresivă 610
TP pasiv-agresivă (TPPA) 610
Schimbare durabilă de personalitate după o trăire catastrofică 612
Schimbare durabilă de personalitate după o afecţiune psihiatrică 613
Alte schimbări durabile de personalitate 614

TULBURĂRILE SEXUALE 617
Tulburarea identităţii de gen 617
Parafiliile 618

TULBURĂRILE DE CONTROL AL IMPULSURILOR 619
Jocul de noroc patologic 619
Cleptomania 628
Piromania 629
Tulburarea explozivă intermitentă (TEI) 630
Tricotilomania 632

TULBURĂRI PSIHIATRICE ASOCIATE CICLULUI REPRODUCTIV FEMININ 635
Sindromul premenstrual (SP) 635
Tulburarea disforică premenstruală (TDP) 636
Tulburările psihiatrice din post-partum 638

TULBURĂRI PSIHICE ASOCIATE UNOR BOLI SOMATICE 641
Tulburări psihice în bolile infecţioase 646
Tulburări psihice după traumatismele cranio-cerebrale (TCC) 650
Tulburările post-traumatice imediate 650
Tulburările psihice post-traumatice tardive (cronice) 651
Tulburări psihice în afectările neurologice 653
Tulburări psihice în afectările neurologice motorii 653
Boala Parkinson 653
Boala Wilson (degenerarea hepatolenticulară progresivă) 654
Boala Huntington 654
Parkinsonismul neuroleptic 655
Tulburări psihice în boli demielinizante 655
Tulburări psihice în tumorile cerebrale 657

Tulburări psihice în epilepsie 658
Tulburări psihice precritice 659
Tulburări psihice paroxistice (intracritice) 659
Tulburări paroxistice ale conştiinţei 660
Tulburări paroxistice senzoriale 660
Tulburări paroxistice de memorie 662
Tulburări paroxistice de gândire (paroxisme ideaţionale) 663
Tulburări paroxistice afective 663
Tulburări paroxistice comportamentale 663
Tulburări psihice intercritice tranzitorii 663
Tulburări psiho-organice (de conştiinţă cu substrat organic) 664
Tulburări afective şi comportamentale 665
Tulburări psihice intercritice particulare 666
Tulburări psihice permanente 666
Tulburări psihice în bolile cerebro- vasculare 668
Tulburări psihice post-stroke 668
Tulburări psihice din ateroscleroza cerebrală 673
Tulburări psihice în afecţiunile endocrine 674
Tulburări psihice în bolile hematologice 677
Tulburări psihice în neoplasmul extracranian 678
Tulburări psihice în intoxicaţia cu metale grele şi intoxicaţia cu monoxid de carbon 679
Tulburări psihice în alte suferinţe sistemice 680
Tulburări psihice în afecţiuni respiratorii 682
Afecţiuni psihice la pacienţii cu afecţiuni ale sistemului gastrointestinal 683
Afecţiuni psihice şi tulburările dermatologice 683
Afecţiuni psihice şi bolile musculoscheletale 684

TULBURĂRI PSIHICE ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE 687
Tulburări psihice în hipertensiunea arterială 687

TULBURĂRI PSIHICE ÎN TRANSPLANTUL DE ORGANE 695

TULBURĂRILE DETERIORATIV-DEMENŢIALE 699
Sindromul Mild Cognitive Impairment (MCI) 703
Demenţa Alzheimer 707
Demenţa vasculară 714
Demenţa cu corpi Lewy 721
Demenţa fronto-temporală 724
Demenţa din boala Wilson 727
Demenţa din boala Parkinson 729

URGENŢE PSIHIATRICE 733
Managementul manifestărilor psihiatrice determinate de boli somatice 733
Managementul pacientului suicidar 736
Comportamentul presuicidar 737
Factorii de risc 739
Alţi factori 740
Factori protectivi 740
Simptome şi tulburări psihiatrice care cresc riscul suicidar 741
Evaluarea şi managementul pacientului suicidar în camera de gardă 745
Managementul pacientului psihotic acut 747
Managementul pacienţilor agitaţi şi violenţi 750
Comportamentul periculos (pacientul violent) 750
Managementul efectelor secundare şi adverse ale farmacoterapiei 755
Sindromul neuroleptic malign 755
Sindromul serotoninergic 758
Intoxicaţia cu săruri de litiu 759
Distonia acută 759
Internarea nevoluntară 759

NOŢIUNI DE PSIHIATRIE MEDICO-LEGALĂ 763
Obiectul şi scopul psihiatriei medico-legale 763
Fundamentarea teoretică a expertizei medico-legale psihiatrice. Teoria discernământului 769
Art. 48 c.p. Iresponsabilitatea. Incapacitatea psihică 770
Capacitatea psihică. Responsabilitatea. Iresponsabilitatea 771
Vinovăţia şi cele trei forme ale ei (infracţiunea, culpa, culpa depăşită) 773
Discernământul 774
Aspecte metodologice ale expertizei medico-legale psihiatrice 777
Măsurile medicale de siguranţă 779
Aspecte procedurale ale expertizei medico-legale psihiatrice 781
Criterii psihopatologice ale expertizei medico-legale psihiatrice 782

SCALE CLINICE DE EVALUARE UTILIZATE ÎN PEDIATRIE 801
Scale diagnostice 802
Interviul diagnostic compozit internaţional (CDI) 802
Inventarul de interviu diagnostic (DIS) 803
Miniinterviul internaţional neuropsihiatric (MINI) 803
Examinarea stării prezente (PSE-9) 804
Scala de evaluare a tulburărilor mintale în îngrijirea primară (PRIME – MD) ... 804
Inventarul pentru tulburări afective şi schizofrenie (SADS) 805
Inventarele pentru evaluare clinică în neuropsihiatrie (SCAN) 806
Interviul clinic structurat pentru tulburările de pe axa I a DSM-IV (SCID-I) 806
Interviul clinic structurat pentru tulburările de personalitate de pe axa II a DSM-IV (SCID-II) 807

Scale utilizate pentru evaluarea depresiei 808
Inventarul pentru depresie Beck (BDI) 808
Scala pentru depresie Carrol (CDS - R, CSR) 809
Scala pentru depresie Hamilton (HAM - D) 809
Scala pentru depresie Montgomery - Åsberg (MADRS) 811
Scala pentru depresie Zung (Zung SDS) 812
Teste şi scale utilizate în evaluarea maniei 813
Scala Young de evaluare a maniei (YMRS) 813
Scale utilizate în evaluarea tulburărilor anxioase 814
Scala de anxietate Hamilton (HAM-A) 814
Scala de anxietate şi depresie (HADS) 815
Scala de anxietate socială Liebowitz (LSAS) 815
Inventarul obsesivo-compulsiv Maudsley (MOCI) 816
Scala obsesivo-compulsivă Yale-Brown (Y - BOCS) 817
Scale utilizate pentru evaluarea psihozelor 818
Scala scurtă de evaluare psihiatrică (BPRS) 818
Scala de evaluare a simptomelor pozitive şi negative (PANSS) 819
Scala pentru evaluarea simptomelor negative (SANS) 820
Scala pentru evaluarea simptomelor pozitive (SAPS) 821
Scale utilizate în evaluarea insight-ului 822
Inventarul de evaluare a insight-ului (SAI) 822
Scale care evaluează satisfacţia pacientului faţă de tratament 822
Chestionarul satisfacţiei pacientului (PSQ) 822
Scale care evaluează calitatea vieţii 823
Interviul de calitate a vieţii Lehman (QOLI) 823
Scala de calitate a vieţii 823
Scale de evaluare a adicţiilor 824
Indexul de severitate a adicţiilor 824
Scale de evaluare a riscului suicidar 825
Scala de probabilitate a suicidului (SPS) 825
Scale utilizate în evaluarea impulsivităţii/ agresivităţii 825
Inventarul de expresie a furiei ca stare şi trăsătură (STAXI-2) 825
Scale utilizate în evaluarea funcţiei sexuale 826
Scala experienţelor sexuale Arizona (ASEX) 826
Scale utilizate în evaluarea somnului 826
Chestionarul de evaluare a somnului Leeds (LSEQ) 826
Scale utilizate pentru evaluarea simptomelor extrapiramidale 828
Scala de evaluare a mişcărilor anormale involuntare (AIMS) 828
Scale utilizate pentru evaluarea funcţionalităţii pacienţilor 829
Scala disabilităţii Sheehan 829
Scala de evaluare globală a funcţionării (GAF) 830
Scale de evaluare globală 831
Impresia clinică globală (CGI) 831
Lista de control al simptomelor 90 – revizuită (SCL – 90 – R) 833
Scale de evaluare geriatrice 835
Scala de evaluare a bolii Alzheimer 835

Inventarul neuropsihiatric ... 835
Scala de evaluare a stării mintale (MMSE) ... 836

GENETICA PSIHIATRICĂ ŞI PSIHOPATOLOGIA DE DEZVOLTARE ÎN PRINCIPALELE BOLI PSIHICE ... 839
Metodele de cercetare în genetica psihiatrică ... 840
Câteva noţiuni utile ... 840
Metodele epidemiologiei genetice psihiatrice ... 841
Metodele geneticii moleculare ... 843
Studiile de asociere genomewide (GWAS) ... 843
Genetica bolilor afective majore ... 844
Genetica bolii bipolare ... 844
Genetica clinică ... 844
Genetica moleculară a bolii bipolare ... 853
Genetica depresiei unipolare ... 854
Genetica clinică ... 854
Evenimentele de viaţă stresante şi predispoziţia genetică în depresia unipolară ... 857
Genetica moleculară a depresiei majore unipolare ... 858
Genetica schizofreniei ... 858
Genetica clinică ... 858
Genetica moleculară a schizofreniei ... 863
Genetica tulburărilor anxioase ... 865
Epidemiologia tulburărilor anxioase în populaţia generală ... 866
Dovezi de transmisie genetică a tulburărilor anxioase ... 866
Comorbiditatea şi co-transmisia tulburărilor anxioase ... 869
Modele genetice de transmisie în boala atacurilor de panică şi în boala obsesiv-compulsivă ... 872
Heterogenitatea etiologică în tulburările anxioase ... 873
Anticipaţia genetică şi efectul părintelui transmiţător în boala atacurilor de panică ... 873
Genetica moleculară a tulburărilor anxioase ... 874
Genetica alcoolismului ... 875
Rolul factorilor de mediu în alcoolism ... 875
Modele de transmisie genetică a alcoolismului ... 876
Psihopatologia copiilor descendenţi din părinţi alcoolici ... 876
Genetica autismului ... 877
Genetica clinică ... 877
Genetica moleculară şi citogenetica autismului ... 878
Variaţia numărului de cópii de segmente genomice (copy number variation - CNV) şi bolile psihice ... 879
Tipuri de variaţii ale numărului de cópii ... 879
Efectul variaţiei numărului de cópii asupra funcţionării genelor ... 880
CNV în autism ... 880
CNV în sindromul deficitului de atenţie cu sau fără hiperkinezie (ADHD/ADD) ... 881
Implicaţiile suprapunerii moleculare pentru genetica psihiatrică clinică ... 881

CNV în schizofrenie ... 882
CNV în boala bipolară ... 882
Genetica anorexiei şi bulimiei nervosa ... 883
Incidenţa şi prevalenţa anorexiei şi bulimiei nervosa ... 883
Genetica biometrică a anorexiei şi bulimiei nervosa ... 884
Anorexia nervosa şi alte fenotipuri psihiatrice ... 889
Bulimia nervosa şi alte fenotipuri psihiatrice ... 894
Genetica tulburărilor de personalitate ... 896
Genetica trăsăturilor de personalitate ... 897
Genetica tipurilor de tulburări de personalitate ... 903
Sfatul genetic în bolile psihice în stadiul actual al cunoştinţelor asupra localizărilor genetice ... 906

ASPECTE METODOLOGICE ALE CERCETĂRII PSIHIATRICE ... 911
Introducere ... 911
Selecţia grupurilor de lucru. Metode de eşantionare ... 915
Calităţile psihometrice ale instrumentelor de evaluare ... 921
Fidelitatea ... 922
Validitatea ... 934
Designul cercetării ... 945
Designul studiilor experimentale ... 946
Studii cvasi-experimentale ... 957
Studii observaţionale ... 963
Alte tipuri de studii neexperimentale ... 966
Studii de testare clinică a unor medicamente ... 969
Studii epidemiologice ... 979
Meta-analiza ... 988
Metode de prelucrare statistică a datelor ... 998
Scale de măsură, tipuri de date şi metode de prelucrare statistică ... 998
Metode statistice parametrice şi neparametrice ... 1002
Statistica descriptivă ... 1003
Statistica inferenţială ... 1005
Estimarea parametrilor ... 1005
Testarea ipotezelor ... 1007
Mărimea efectului ... 1009
Puterea statistică ... 1014
Comparaţia grupurilor ... 1017
Asocierea datelor ... 1035
Analiza factorială ... 1046
Analiza discriminantă ... 1059
Modelarea ecuaţiilor structurale ... 1063
Analiza de cluster ... 1074

INDEX ... 1083

Cuvânt înainte

Psihiatria este în prezent unul dintre cele mai dinamice domenii ale medicinei din punctul de vedere al evoluţiei taxonomice, algoritmilor terapeutici şi al aprofundării cunoaşterii etiologice. Este o consecinţă a complexităţii bio-psiho-sociale a tulburărilor psihice, care a fost în ultimele decenii abordată de o multitudine de ştiinţe fundamentale chemate să desluşească etiologia, patogenia, tratamentul şi recuperarea disabilităţilor restante episoadelor de boală psihică. Chiar dacă etiologia tulburărilor psihice este concepută în cadrul unor ipoteze neurobiochimice, neurofiziologice, neuro-degenerative, de neurodezvoltare şi în contextul unei vulnerabilităţi genetice, modulată diferenţiat socio-genetic, progresul ultimilor ani, în toate aceste direcţii, a fost considerabil. Pe cale de consecinţă, posibilităţile terapeutice s-au dezvoltat astfel încât se poate vorbi astăzi de remisiuni de durată ale episoadelor psihotice şi depresive, de vindecare clinică şi de reabilitare, chiar la nivelul de funcţionare anterior îmbolnăvirii în cazul multor pacienţi.

Pentru a ţine pasul cu ritmul rapid al evoluţiei psihiatriei, toate manualele şi tratatele esenţiale, care constituie baza informaţiei, formării profesionale şi educaţiei continue a profesioniştilor din domeniul sănătăţii mintale îşi actualizează ediţiile la patru – cinci ani. Lucrarea de faţă încearcă acelaşi lucru, pornind, în general, de la structura primului tratat de psihiatrie din literatura noastră (cel al Catedrei de Psihiatrie din Bucureşti, cu cele două ediţii, prima din 1976, a doua, în 1989 – vol. I, 1998 – vol. II), editat şi reeditat de prestigioasa Editură Medicală. Anvergura abordării este însă de o amplitudine mai redusă, scopul lucrării fiind acela de a furniza informaţia de bază pentru formarea în psihiatria clinică. Destinatarii lucrării sunt studenţii anului VI ai facultăţii de medicină, rezidenţii de anul I în specialitatea de psihiatrie, dar şi medicii de familie interesaţi de o documentare actualizată în domeniu, specialiştii psihiatri, medicii legişti, studenţii în psihologie şi psihologii clinicieni sau orice medic de altă specialitate interesat de psihiatria clinică.

În grupul autorilor acestei lucrări s-au raliat, pe parcursul elaborării, specialişti redutabili, incontestabili lideri în domeniul lor în această ţară. Includ aici pe doamnele psiholog Maria Şerbănescu-Grigoroiu, Cristina Alina Popescu şi pe domnul profesor Ovidiu Băjenaru. Profesorii Mircea Lăzărescu şi Dragoş Marinescu nu au nevoie de nicio recomandare pentru niciun psihiatru din România. Le mulţumesc tuturor, în

numele cititorilor, pentru generozitatea cu care au acceptat să colaboreze, cu autoritatea ştiinţifică a domniilor lor, la elaborarea acestei cărţi.

Pentru a asigura o concizie cât mai mare a textelor, care cuprind un volum mare de informaţii de bază, clasice, ale semiologiei şi patologiei psihiatrice, citarea autorilor s-a făcut doar în cazul unor date recente şi esenţiale, ceea ce se reflectă şi în bibliografia fiecărui capitol, care selectează doar referinţele majore, mai vechi sau mai noi. Unele referinţe ajung în anul 2011. Pentru o documentare exhaustivă cititorul poate consulta unele din referinţele pe care le va găsi, în mod repetat, menţionate la bibliografia diferitelor capitole (ultimele ediţii ale tratatelor Oxford, cele americane, toate existente în ediţii extinse sau reduse, de tip *synopsis*). DSM IV-TR (textul revizuit al ediţiei a patra a *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 1997), editat de Asociaţia Americană de Psihiatrie sau ultima ediţie a Clasificării Internaţionale a bolilor a OMS (ICD - 10) sunt lecturi complementare în privinţa criteriilor moderne ale diagnosticelor psihiatrice. ICD – 10 este clasificarea oficială în România şi în multe alte ţări. Criteriile DSM IV-TR sunt utilizate în majoritatea ţărilor în cercetarea clinică psihiatrică şi sunt adoptate de multe ori chiar în literatura cu caracter didactic, datorită caracterului lor mai judicios descriptiv. Lucrarea noastră face deseori referire la aceste criterii în descrierea tulburărilor psihiatrice.

Lucrarea de faţă trebuie considerată o introducere în psihiatria actuală. Ea pune accentul pe latura aplicativă clinică, a unei ştiinţe care, în ultimele trei decenii a devenit de o complexitate care nu poate fi decât întrevăzută din paginile acestei cărţi.

Prof. dr. **Dan PRELIPCEANU**

Istoria şi actualitatea psihopatologiei pentru psihiatrie

M. Lăzărescu

Psihiatria este o o ramură a medicinei care diagnostichează şi tratează boli (tulburări) psihice şi comportamentale. Ca orice specialitate medicală, ea se referă la entităţi nosologice care sunt sistematizate şi comentate într-un sistem nosologico-nosografic. Tratatele şi sistemele de formare a specialiştilor urmăresc abilitarea acestora în diagnosticul, terapia, prevenirea şi studierea acestor suferinţe. În cadrul instanţei practico-teoretice a medicinei psihiatrice, un rol important îl joacă şi psihopatologia.

Un prim înţeles al psihopatologiei este cel descriptiv. Simptomele şi sindroamele tulburărilor psihice constau în cea mai mare parte din trăiri subiective care, parţial, se manifestă comportamental. Semiologia psihiatrică s-a dezvoltat în mare măsură în secolul XIX prin observarea bolnavilor internaţi în spitale. La începutul secolului XX a crescut interesul pentru cazurile psihiatrice neinternate, care parţial se adresau cabinetelor de consultaţii. În acest context s-a afirmat explicit psihopatologia, ca ştiinţă de bază a psihiatriei, prin K. Jaspers, S. Freud, P. Janet.

Dincolo de descrierea semiologică, psihopatologia s-a preocupat de înţelegerea tulburărilor psihice. Adică, de condiţiile psihosociale care condiţionează şi favorizează apariţia stărilor psihopatologice şi de corelaţia dintre acestea şi trăirile psihice normale. Astfel au apărut doctrinele psihopatologice. Acestea au evoluat paralel cu dezvoltarea altor ştiinţe ca: psihologia, sociologia, fenomenologia, neuroştiinţele, filosofia şi antropologia, în general. Doctrinele psihopatologice au ca referinţă bazală psihismul persoanei umane normale. Viziunea medicală tradiţională care are în centrul preocupării sale boli descrise prin simptome, ce dau o etiopatogenie şi un tratament bolii, ordonate într-un sistem nosologico-nosografic, stă la baza modelului medical al psihopatologiei, adică a psihopatologiei clinice.

JASPERS ŞI PSIHOPATOLOGIA CLINICĂ CLASICĂ

Actul de naştere a psihopatologiei a fost lucrarea „Psihopatologia Generală", publicată în 1913 de Karl Jaspers. Autorul face o sinteză a psihopatologiei descriptive ce s-a sedimentat în secolul XIX şi abordează metodologia abordării cazului psihopatologic. El face distincţia între trăirile subiectiv-fenomenologice pe de o parte, iar pe de altă parte – comportament, performanţe psihologice la probe, expresivitatea spontană şi cea exprimată divers, prin scrisori, grafologie, de creaţii. Nivelul ultim de referinţă e cel al biografiei persoanei. Pentru a clarifica starea psihică a unui om, investigatorul trebuie să adune cât mai multe date despre el, să-l înţeleagă şi să încerce să articuleze informaţiile în coerenţa unei persoane. Axul acesteia constituie „eul conştient" şi conştiinţa de sine, care sunt specific perturbate în schizofrenie. Sistemul nosologico-nosografic este un construct teoretic realizat de specialişti, care sintetizează cunoştinţele vremii şi orientează practicianul în încadrarea şi etichetarea unui caz. Pentru progresul cunoaşterii în domeniul psihopatologiei, descrierea şi analiza cazurilor tipice exemplare sunt mai importante decât studierea statistică a multor cazuri superficial identificate.

Un aspect original al operei lui K. Jaspers a fost comentarea reacţiilor psihopatologice comprehensibile. El împrumută conceptul de „reacţie comprehensibilă" de la maestrul său într-ale filosofiei, Dilthey, care încerca, în epocă, să întemeieze ştiinţele umane ca distincte de cele fizico-biologice pe baza comprehensibilităţii hermeneutice. O reacţie sau o dezvoltare psihică reactivă intensă de tristeţe, gelozie, furie, anxietate, frică, suspiciune, poate fi înţeleasă, dacă pot fi descifrate conexiunile semnificante care au condus la ea. În psihopatologie întâlnim însă şi stări psihice „incomprehensibile" în cazul delirului, al schizofreniei etc. La acestea se ajunge prin „proces psihopatologic" care produce o „mutaţie", o ruptură în continuitatea persoanei. Psihozele endogene – schizofrenia, paranoia, psihoza maniaco-depresivă – se instituie printr-un astfel de proces.

În continuitatea lui K. Jaspers, psihopatologia clinică din prima jumătate a secolului al XX-lea – mai ales cea germană – a studiat şi a comentat detaliat apariţia, manifestarea şi evoluţia stărilor psihopatologice. A fost introdus în psihopatologie conceptul de persoană. Kurt Schneider a descris „personalităţile psihopate" ca manifestări socio-comportamentale şi morale anormale, care perturbă viaţa socială, îi fac pe alţii să sufere şi ei din cauza disarmoniei structurii lor. Dar acest cadru nosologic era considerat de K. Schneider mai mult o varietate antropologică decât o boală psihică. Oricum, nu intervine „procesul psihopatologic" ca în schizofrenie. Reacţiile psihopatologice ale persoanelor psihopate sunt însă mai intense şi deosebite. Ideea de reacţie psihică – interpretată ca „trăire" reactivă la semnificaţia unei situaţii („Erlebnisreaktion") – a fost analizată de Schneider în perspectiva cumulării în timp a mai multor reacţii nerezolvate şi a favorizării reactivităţii patologice de unele perioade particulare de viaţă. Astfel deveneau comprehensibile reacţii care, la o primă abordare, păreau greu de înţeles. Tot ţinând cont de dimensiunea

personalităţii, Kretschmer a diferenţiat între „reacţiile suprapersonale" – ca aceea explozivă şi leşinul emotiv – şi „reacţiile personalităţii" („Personlichkeitsreaktion"), care apar la persoane particulare, predispuse. La acestea, unele evenimente specifice pot condiţiona o dezvoltare reactivă intensă şi prelungită. Astfel, persoane suspicioase, inhibate, fragile, cu o stimă de sine scăzută, dacă trăiesc evenimente de umilinţă sau ruşine, pot realiza o „dezvoltare senzitiv-relaţională", care deseori capătă intensitate delirantă. Era astfel avansată ideea *continuumului* între normalitate, tulburări nepsihotice şi psihotice. Aceeaşi idee a dezvoltat-o E. Kretschmer în legătură cu biotipologia caracterială. Forma corporală picnică (rotundă), cea leptosomă (slabă, colţuroasă) şi cea atletică se corelează cu anumite caracteristici temperamentale (picnicul este sinton, sociabil, cu umor etc.), iar persoanele respective sunt predispuse spre anumite tulburări de personalitate şi anumite stări psihotice. Picnicul sinton este mai predispus spre ciclotimie, cicloidie şi psihoză maniaco-depresivă, leptosomul spre schizotipie, schizoidie şi schizofrenie, iar atleticul, care este „ixoid" – lent, adeziv, gândind din aproape în aproape – este mai predispus spre epilepsie. Se configurează astfel ideea dimensionalităţii pe care a dezvoltat-o psihopatologia actuală.

În sfârşit, şi în cazul tulburării de personalitate s-au conturat forme intermediare, spre normalitate. Leonhard a descris „personalităţile accentuate", iar Petrilovitsch, persoanele particulare. Ultimul autor a analizat amănunţit fundalul personologic în care sunt integrate trăirile reactive, alături de psihotraumele cumulate biografic şi de complexele infantile în sensul psihanalizei, acordând importanţă şi situaţiilor psihice nefavorabile trenante, ce se manifestă zilnic. S-a pregătit astfel terenul pentru doctrina vulnerabilitate/stres, pentru înţelegerea fundalului de vulnerabilitate a persoanei.

Psihopatologia clinică, care s-a instituit prin K. Jaspers, a introdus o serie de concepte precum: persoana anormală vulnerabilă şi psihopată, reacţia comprehensibilă şi cumulul de psihotraume, dezvoltare prevalenţială, proces psihopatologic, defect, expresivitate psihopatologică a unei suferinţe organice cerebrale. Acestea erau conceptele de bază în anii '70 ai secolului trecut, când H. Ey a realizat o ultimă mare sinteză în domeniu. Psihopatologia clinică operează şi în prezent cu aceste concepte, mai mult sau mai puţin explicit. Principala schimbare de optică pe care a introdus-o DSM-III (1980) a fost o relativă neglijare a problematicii conceptuale a psihozelor endogene şi astfel, a conceptului de „proces psihopatologic". În prezent, interesul asupra acestui aspect este în revenire.

PSIHANALIZA

Psihanaliza, pe care a elaborat-o şi răspândit-o S. Freud la începutul secolului XX, reia unele teme ale psihopatologiei romantice din secolul XIX: preocuparea

pentru inconştient, vis, culpabilitate, conflict interior etc. Ea s-a dezvoltat concomitent ca o doctrină antropologico-psihopatologică şi ca o metodă psihoterapică, analitică. Ea este expresia unei orientări a psihopatologilor spre terapia de cabinet şi spre cultură, în mare măsură complementare metodei observaţionale tradiţionale, practicată în raport cu pacienţii internaţi în spital. Ca metodă, psihanaliza s-a dezvoltat ca o tehnică de ascultare îndelungată a discursului neconstrâns al subiectului – „asocierea liberă" – şi de interpretare a problemelor sale sufleteşti pe baza indiciilor ce se relevă în discurs. Este vorba, deci, despre un „om vorbit" şi nu de unul observat. În plus, o parte din exegezele şi interpretările lui S. Freud s-au bazat pe cazuri observate şi descrise de alţii. Psihanaliza a făcut apel la simboluri, mituri şi interpretări hermeneutice. Imaginea omului normal şi a celui cu probleme psihice pe care o oferă psihanaliza clasică este una ce derivă din relatare, din discursul interpretat. Ea s-a bazat pe nosologia psihiatrică, dar în esenţă a fost anosologică.

Ideile de bază ale psihanalizei gravitează în jurul conflictului inconştient. De-a lungul elaborării operei sale, S. Freud a elaborat mai multe modele ale psihismului. Unul dintre ele distinge între trei instanţe: pulsiunile libidinale ale sinelui inconştient (Sine); supraeul (SE), care interzice şi reprimă aceste pulsiuni; Eul (E), care mediază acest conflict, ţinând cont şi de exigenţele lumii exterioare. Conştiinţa, ca nivel reflexiv şi deliberativ al psihismului, e învăluită de zona inconştientului (Ic). O parte a inconştientului constă din conţinuturi psihice interzise de SE, refulate, care tensionează subiectul, îi orientează preferinţele şi găsesc un debuşeu de descărcare în simptome psihopatologice. Prin această activare în simptome a energiei tensionate, a trăirilor refulate, eul se apără. Anna Freud a descris o serie de „mecanisme de apărare ale eului", care explică apariţia diverselor simptome. Inconştientul cuprinde, însă, şi alte sectoare: sinele în întregime şi o parte din E şi SE. O parte din Ic refulat este în marginea exprimării, ca zonă „preconştientă". Această topică s-a păstrat şi în cursul dezvoltării ulterioare a doctrinei psihanalitice, dar cu modificări de accent, principală fiind creşterea importanţei acordată Eului.

Un alt model al psihismului pe care l-a promovat psihanaliza lui S. Freud derivă din viziunea ontogenetică asupra evoluţiei libidoului. Psihismul a fost înţeles ca un sistem energetic care tinde să-şi menţină energia. Principala energie vine de la pulsiunile libidinale, din direcţia „sexualităţii infantile" care îşi caută satisfacţie. Aceasta este căutată şi obţinută în cursul ontogenezei prin diverse zone erogene. Prima este satisfacerea orală a suptului; a doua se corelează cu zona anală, în perioada dresării curăţeniei; urmează o fază uretrală. Apoi, în jur de 3-4 ani, ciclul dezvoltării sexualităţii infantile îşi încheie prima fază odată cu complexul Oedip. Pulsiunea libidinală se însoţeşte nu doar de nevoia de satisfacţie, ci şi de ataşamentul faţă de obiectul dorit, cu aspiraţia inconştientă de posesiune a acestuia. Primul obiect configurat este mama, iar copilul – băiatul – aspiră să posede mama doar pentru sine. În jurul vârstei de 3 ani, ajungând să sesizeze diferenţele sexuale, el devine gelos pe tata şi doreşte înlăturarea acestuia. Pulsiunile inconştiente generează un scenariu oedipian. În cazul unei maturări normale, după vârsta de 4 ani,

„complexul Oedip" e depăşit şi urmează o fază de dezvoltare latentă a sexualităţii până la pubertate. În perioada infantilă, un proces esenţial este identificarea copilului cu „imagourile" părinţilor şi „introjectarea" acestora în propriul psihism. Scenariul complexului Oedip se petrece în plan intrapsihic. Băiatul se simte vinovat de dorinţa sa de înlăturare a tatălui şi trăieşte cu frica de a nu fi castrat de acesta (complexul de castrare). Mecanismele psihice inconştiente şi preconştiente operează cu simboluri şi scenarii, la fel ca în vis. Fetiţele, observând diferenţele sexuale, trăiesc dorinţa de a avea un penis. Ele doresc, de asemenea, să-l păstreze pe tată doar pentru ele (complexul Electra). În cursul acestei dezvoltări se pot produce „fixări" la una din fazele dezvoltării infantile şi o nedepăşire sintetică a fazei de la 4 ani. Deşi dezvoltarea e aparent normală, conflictul intrapsihic – ce întreţine tensiunea, anxietatea, culpa – se menţine în plan inconştient, iar cu ocazia unor situaţii de viaţă particulare, se poate reactiva.

Cura psihoterapică analitică constă, în esenţă, în plasarea terapeutului într-o atitudine de neutralitate binevoitoare, care stimulează pacientul să facă „asocieri libere de idei". În contextul acestui monolog prelungit asistat, în discursul subiectului apar treptat problemele preconştiente şi inconştiente care îl preocupă şi, în final, complexele inconştiente. Prin această „obiectivare" în discurs, pacientul reuşeşte să se „vadă" şi să se înţeleagă. Dar contactul prelungit cu analistul creează un transfer afectiv puternic, o „nevroză de transfer", în cadrul căreia sunt proiectate asupra terapeutului tensiunile conflictuale ce vizau părinţii. Urmează „analiza transferului", în urma căreia pacientul se clarifică pe sine şi se maturează, însănătoşindu-se.

Doctrina psihanalitică clasică a folosit o terminologie proprie şi a pretins un rit de iniţiere, care a făcut ca, iniţial, comunicarea sa cu psihopatologia clinică să fie laxă. Terminologia preferată a fost cea de „nevroză", ea fiind aplicată şi psihozelor (de ex. schizofrenia era etichetată ca o „nevroză narcisică"). Cu toate particularităţile sale, psihanaliza s-a dezvoltat progresiv în secolul XX, extinzându-se spre interpretări sociologico-culturale, tinzând a deveni o concepţie antropologică generală.

Psihanaliza, dezvoltându-se continuu, a avut în permanenţă şi disidenţi. Din prima generaţie de disidenţi fac parte: Adler, care a insistat asupra „complexului de inferioritate" şi a comentat „stilul de viaţă"; Jung, care a dezvoltat o amplă concepţie spiritualistă şi culturală. Jung a comentat „inconştientul colectiv", care e susţinut de „arhetipuri culturale" şi pe care individul îl moşteneşte şi îl actualizează. De asemenea, el a acordat o importanţă deosebită psihismului la vârsta matură, apreciind că acesta se dezvoltă continuu, iar persoana îşi atinge specificul individual – „individuaţia" – doar târziu, integrând experienţele biografice cu spiritualitatea şi cultura.

În altă direcţie, psihanaliza s-a dezvoltat prin creditul tot mai amplu acordat instanţei Eului şi a reprezentivităţii celorlalţi în subiectiv. Eul a ajuns să fie considerat ca o instanţă autonomă, ce are suport în dezvoltarea cerebrală şi care are ca obiect nu doar medierea între E şi SE, ci orientarea spre realitate, rezolvarea de probleme, mai ales contactul cu un alt eu, înţeles ca „obiect"; adică contactul şi comunicarea cu eul mamei şi al altor persoane. În acest context s-a acordat importanţă şi formării

persoanei şi tipologiei caracteriale, care a fost interpretată prin conceptele specifice psihanalizei. Identificarea Eu-lui cu cel al mamei şi al altora a fost studiat tot mai mult, paralel cu procesul de independizare şi cu narcisismul. Faptul că alţii – iniţial mama şi complexul parental – sunt reprezentaţi constant în psihismul subiectului, a constituit o altă temă importantă.

O schimbare semnificativă s-a produs în a doua jumătate a secolului XX, când psihanaliştii – mai ales cei britanici – au trecut la studierea observaţională a copilului mic. S-a relevat astfel, de către Winnicott, importanţa procedurilor de *maternaj* – ţinerea la piept, legănarea, adresarea – şi cea a „obiectelor tranziţionale", aşa cum sunt jucăriile şi jocurile. Această atitudine a condus spre tema *ataşamentului.*

Teoria ataşamentului a lui Bowlby realizează o sinteză între tradiţia psihanalitică, aşa cum apare ea în psihologia eului, şi etologie. Studierea *dezvoltării psihismului animal* de către Lorenz a arătat că puii, imediat după naştere, sunt foarte sensibili la primii stimuli care apar şi vin, de obicei, din partea părinţilor. Iar în restul vieţii, acestea sunt semnalele declanşatoare esenţiale pentru comportamentul adaptativ. La copil s-a constatat o sensibilitate înnăscută pentru *faţa şi expresivitatea umană*. Pe măsura dezvoltării şi a maturării creierului, în prezenţa stimulilor de *maternaj*, se dezvoltă o comunicare specifică cu mama, de ex. prin *conjugarea privirii*. Între 1 şi 3 ani, copilul devine sensibil la absenţa mamei şi la prezenţa străinilor, dezvoltându-se ataşamentul. O bună relaţie de ataşament dă siguranţă, creşte iniţiativa şi dispoziţia de investigare şi joc. Mama este reprezentată constant în mintea copilului prin instanţa denumită de Bowlby „internal working model". Ataşamentul se dezvoltă şi în anii următori, fiind un fundament al comportamentului adaptativ.

Psihanaliza a stimulat naşterea şi dezvoltarea psihologiei şi psihopatologiei developmentale. În cadrul acesteia s-a demonstrat că, în jur de 3 ani, copilul devine capabil de „mentalizare", adică de a atribui stări mentale intenţionale altora şi sieşi, în situaţie.

În prezent, *neopsihanaliza*, integrând teoria ataşamentului şi a *mentalizării*, se dezvoltă ţinând cont de neurofiziologie şi de alte doctrine, ca şi *cognitivismul* şi *neofenomenologia* (Allen, Fogany, Wallin).

PSIHOLOGIA COMPORTAMENTALĂ

Comportamentalismul („behaviorismul") s-a dezvoltat în secolul XX ca o doctrină psihologică care s-a vrut cu înalte standarde ştiinţifice. Intenţia sa de bază a fost să asimileze psihologia tuturor celorlalte ştiinţe pentru care principala metodă era culegerea de date obţinute prin observarea empirică. Se nega astfel specificul ştiinţelor umane propus de Dilthey, avansându-se formula metodologică a „cutiei negre".

Behaviorismul pleacă de la ipoteza că nu se ştie nimic şi nu se poate obţine nici o informaţie validă privitor la procesele psihice (subiectiv conştiente); datele obser-

vaţionale permit să se formuleze unele ipoteze ce se cer verificate tot observaţional, eventual experimental. *Limbajul este asimilat comportamentului.* Se acceptă că psihismul individual posedă cunoştinţe, pe care le asimilează învăţându-le pe diverse căi, dintre care două sunt principale:

– Condiţionarea clasică, descrisă de Pavlov, care constă din asocierea unui comportament declanşat interior cu un stimul exterior; după mai multe repetiţii, acestea două condiţionându-se reciproc;

– Condiţionarea operantă, descrisă de Skinner, care constă din amplificarea unor comportamente spontane dorite de experimentator, prin recompensarea lor. Se mizează, deci, pe un fond înnăscut şi pe spontaneitatea individului, care e manipulat de experimentator. Prin generalizare, *ideea premierii* şi cea a *sancţionării adversive,* se pot extinde la manifestări culturale. *Comportamentele considerate ca morale ar fi cele care sunt recompensate social.*

Comportamentalismul a fost aplicat în explicarea unor stări psihopatologice şi în terapie. Fenomenele anxios-fobice sunt în mare măsură învăţate la om. De aceea, ele se pretează la condiţionare şi decondiţionare. S-au dezvoltat diverse tehnici de decondiţionare a acestor patologii. Comportamentaliştii au insistat asupra importanţei exerciţiilor monitorizate în învăţarea şi dezvoltarea unor conduite sanogenetice. Acest aspect s-a păstrat până în prezent în cadrul conjuncţiei cu cognitivismul. Un timp s-au utilizat tehnici adversive de terapie în alcoolism şi în unele tulburări pulsionale, dar au fost părăsite din motive etice. Condiţionarea operantă a fost utilizată în amplificarea comportamentelor dorite, la deficienţii mentali şi la schizofrenii cronici. S-a demonstrat că unele comportamente complexe pot fi divizate în subunităţi care pot fi modificate progresiv prin tehnici comportamentale, ducând la rezultate dorite, globale.

Doctrina comportamentalistă s-a retras însă în plan secund, odată cu ascensiunea celei *cognitive,* către sfârşitul secolului XX, fiind însă parţial încorporată de aceasta. Ea a avut un important impact asupra psihopatologiei, *stimulând formularea problemelor în termeni operaţionalizabili.* Această atitudine *a stat la baza definiţiilor operaţionale pe care le-a promovat DSM-III* (1980), *a dezvoltării interviurilor structurate şi a scalelor de evaluare cantitativă în psihopatologie.*

Dacă K. Jaspers diviza abordarea metodologică a psihopatologiei în multiple faţete, comportamentalismul cognitivist a tins spre o sinteză practică.

FENOMENOLOGIA

În psihopatologia lui K. Jaspers, fenomenologia se referă la *trăirile subiective conştiente.* În filosofia secolului XX, Husserl a dezvoltat o metodologie fenomeno-

logico-filosofică, care pleacă de la trăirile conştiente obişnuite şi, punând sub semnul îndoielii – punând „între paranteze" printr-un proces de „epoché" – diverse opinii despre lume, îndrumă gânditorul să găsească o zonă de certitudini în instanţa ultimă a conştiinţei, în „ego-ul transcendental", care ar fi pentru orice om baza raportării sale sigure la lume. Această metodologie diferenţiază între un nivel superficial al conştiinţei realităţii, cel al vieţii naturale, fireşti a simţului comun („Lebenswelt") şi un nivel profund, al condiţiilor sale de posibilitate. Apoi, conştiinţa e considerată ca un fenomen intenţional, ea e totdeauna „conştiinţa a ceva". Când percepe, gândeşte, imaginează sau se raportează afectiv, subiectul conştient vizează un conţinut al realităţii. Se poate vorbi din acest punct de vedere despre o perspectivă asupra lumii, despre o imagine despre lume a fiecărui subiect, despre felul său de „a fi în lume" („in der Welt sein" – Heidegger). În sfârşit, orice subiect conştient ajunge în relaţii intersubiective cu alţii, pe baza perceperii corporalităţii acestuia, care e similară cu trupul său. Instanţa „intersubiectivităţii transcendentale" ar fi constitutivă pentru persoana umană.

Fenomenologia în sensul lui Husserl a fost adoptată de o serie de psihopatologi, ca o alternativă faţă de psihanaliză şi comportamentalism, care acordau credit redus conştiinţei. Autori ca Binswanger şi Minkowski au comentat felul în care delirantul şi schizofrenul „trăiesc în lumea lor", desprinzându-se de „lumea comunitară". Analiza acestui univers subiectiv particular al psihoticului, care l-a interesat şi pe K. Jaspers, a adus interesante contribuţii la psihopatologie. Fenomenologii, aplecându-se asupra specificului conştient al psihismului uman, au descris nuanţat unele aspecte neglijate de psihopatologia generală, cum ar fi: perturbarea distanţelor intersubiective – între relaţia intimă şi cea oficială – şi temporalitatea trăită. Aceasta se referă atât la „structura prezentului trăit" – care este distorsionat în depresie, anxietate, obsesionalitate, manie – cât şi la durata identităţii biografice. S-a făcut interesanta observaţie că în psihoze pare a se diminua *sau chiar a dispărea diferenţa între eul empiric şi cel transcendental.* Cu alte cuvinte, *ceea ce era potenţial şi implicit în trăirea normală, apare la suprafaţă, explicit, ca o modalitate simplificată a psihismului conştient.*

După 1980, psihopatologia fenomenologică a avut o perioadă de eclipsă, revenind însă ascendent în ultimul deceniu. Reactualizarea ei s-a făcut pe baza concepţiei intersubiectivităţii intercorporale subliniate de Merleau-Ponty. Viaţa normală a omului presupune o permanentă comunicare intersubiectivă, care este parţial intimă. Intimitatea psihică şi cea corporală se conjugă, din perioada developmentală şi persistă, în variate ipostaze, la vârsta adultă. Deja, la tulburările de personalitate este perturbată relaţionarea intimă. Ea este intens perturbată sau imposibilă în psihoze, de exemplu în schizofrenie.

În prezent, *neofenomenologia* se dezvoltă în conjuncţie cu cognitivismul şi neopsihanaliza. Aceste orientări acceptă că încă de la naştere, *relaţia dintre mamă şi copil are caracteristicile intersubiectivităţii, care rămâne toată viaţa un specific al psihismului uman.*

MODELE SOCIALE ÎN PSIHOPATOLOGIE

Psihopatologia descriptivă s-a dezvoltat în secolul XIX prin observarea bolnavilor internaţi în azile. Doctrinele psihopatologice au apărut în secolul XX şi în corelaţie cu cazuistica psihiatrică de cabinet. În a doua jumătate a secolului XX, odată cu democratizarea crescândă a vieţii sociale, vechile spitale de psihiatrie au apărut anacronice, ca instituţii ce perpetuează alienarea şi stigmatizarea. În această atmosferă s-a dezvoltat *mişcarea antipsihiatrică, programele de dezinstituţionalizare şi orientarea spre psihiatria comunitară.* Aceste mişcări s-au bazat pe *modele sociale ale psihopatologiei.*

Mişcarea antipsihiatrică ce s-a afirmat în Europa şi SUA în anii '60 ai secolului trecut a invocat doctrina „constructivismului social" într-o variantă accentuată. Conform acesteia, bolnavul mental este o victimă a atitudinii represive, autoritare şi de control a statului, care nu suportă şi nu acceptă decât conduite normativizate. Manifestările particulare, excentrice, neobişnuite, sunt controlate şi sancţionate prin etichetarea ca „bolnav mental" şi instituţionalizare. Se ajunge, astfel, la o recluziune alternativă la detenţia în închisori, prin plasarea în spitale de psihiatrie a celor ce sunt fragili şi indezirabili pentru ordinea controlată de stat. Această interpretare se baza şi pe istoria internărilor în „spitale generale", care e descrisă de Foucault în Europa, între secolele XVII-XIX şi pe cercetări microsociologice, care demonstrau alienarea pe care o întreţine şi accentuează spitalul de psihiatrie. Mişcarea *hippy* din SUA a fost parţial paralelă cu această atitudine.

O variantă mai atenuată a constructivismului social susţine că atitudinea rejectantă şi stigmatizantă faţă de persoanele vulnerabile nu „creează", ci doar „accentuează" şi „instituţionalizează" stările psihopatologice. În acelaşi sens s-a evidenţiat că diverse culturi cultivă variate manifestări psihopatologice, tolerând, în schimb, alte manifestări particulare. „Boli" ca histeria, neurastenia, dubla personalitate, anorexia mentală, au avut şi au incidenţe variate în diverse culturi. La fel, atitudinea faţă de preferinţele sexuale variază cultural, ca în cazul homosexualităţii.

O altă direcţie a interferenţelor între psihopatologie şi sociologie se referă la studiile care constată o incidenţă variată a tulburărilor mentale în diverse medii sociale. Rata tulburărilor psihice e mai mare între emigranţi, în raport cu populaţia din aceeaşi ţară rămasă acasă, între *homeless* şi locuitorii unor anumite zone urbane etc. Unele medii sociale şi culturi compensează anumite trăsături particulare sau anormale şi pe altele le evidenţiază şi le potenţează.

Tot o problemă de interferenţă între psihopatologie şi viaţa socială o reprezintă comportamentele deviante, anomice, infracţionale. În acest sens, personalităţile psihopate care au fost comentate de K. Schneider din perspectiva unei tipologii psihopatologico-antropologice au fost abordate şi ca „sociopatii", folosindu-se etichetări ca cea de „ideaţie morală". O sinteză a „psihopatului" sociopat şi *anetopat* a realizat-o Cleckley, prin lucrarea sa „The Mask of Sanity".

În sfârşit, într-o altă direcţie s-a dezvoltat cercetarea privitoare la rolul evenimentelor de viaţă (stresante) în apariţia şi menţinerea tulburărilor psihice. Acestea nu au mai fost studiate la sfârşitul secolului XX, la fel ca reacţiile comprehensive ale lui Jaspers, ci predominant în perspectiva cantitativă. Prezenţa unui cumul de evenimente sau schimbări de viaţă se dovedeşte a avea un rol favorizant, determinant sau declanşator pentru apariţia unei tulburări mentale la persoanele vulnerabile. Dar însăşi vulnerabilitatea depinde de factori ca: reţeaua de suport social, capacitatea de *coping* cu stresul (a face faţă stresului), compensarea prin recreere şi factori compensatori etc. Studiile în această direcţie sunt încadrabile în doctrina vulnerabilitate/stres.

PSIHOPATOLOGIA CLINICĂ PROMOVATĂ DE DSM-III

Apariţia DSM-III în 1980 a însemnat o schimbare de paradigmă în psihopatologia clinică. S-a optat pentru o circumscriere a tulburării mentale care să fie cât mai uşor de identificat, pentru a se realiza un consens între practicieni şi pentru a facilita cercetarea. În acest sens s-au promovat definiţiile operaţionale explicite, care circumscriu o entitate clinică printr-o listă de itemi psihopatologici. Un caz psihopatologic e definit dacă prezintă un număr minim dintre aceştia. Sistemul nosologico-nosografic a fost conceput categorial, cu entităţi care, în principiu, au fost considerate distincte. S-a afirmat o neutralitate teoretică în interpretarea etiopatogenică, fapt care îndepărtează oficial acest sistem de diagnostic de doctrinele psihopatologice, şi mai ales de psihanaliză. În subsidiar era stimulată o viziune raţionalistă şi pozitivistă, care respinge cauzele supranaturale, promovează democraţia, prin acceptarea diversităţii de opţiune şi a preferinţelor individuale şi prin aspectul public, deschis dezbaterilor, al selectării şi circumscrierii criteriilor nosologice. Acest sistem, ce a fost adoptat şi de OMS în redactarea ICD-10, a dus la amplificarea cercetărilor în direcţia neuroştiinţelor. DSM-III a promovat un diagnostic pe axe, diferenţiind stări psihopatologice actuale de fundalul tulburării de personalitate. Evaluarea tulburărilor somatice, a evenimentelor de viaţă şi a funcţionării sociale se face pe axe separate. ICD-10 a propus o altă variantă a diagnosticului pe axe. Pe prima se notează toate bolile, pe a doua se evaluează funcţionarea socială şi pe a treia se menţionează factorii contextuali.

Sistemul DSM-III, care s-a dezvoltat în DSM-IV TR (1997, 2000), a realizat o adevărată revoluţie în psihiatrie şi psihopatologie. El a avut parte şi de numeroase critici, între care: faptul că ignoră dimensionalitatea în raport cu psihismul normal, dar şi între entităţile nosologice, deşi, practic, majoritatea tulburărilor sunt comorbide; promovează valori specifice societăţii americane ca: individualismul, pragmatismul;

nu poate fi aplicat în afara cazurilor definite clar, adică în stările preclinice, vulnerabile etc.

În prezent, când se pregăteşte apariţia DSM-V care (va apărea probabil în 2013) – în conjuncţie cu ICD-11 – perspectiva psihopatologiei clinice s-a schimbat în unele aspecte, nu doar faţă de perioada lui K. Jaspers, şi chiar faţă de cea a lansării DSM-III. Principalele aspecte pe care psihopatologia clinică le-a pus în evidenţă, dar care sunt greu de integrat într-un manual de diagnostic şi statistică de tip DSM-III-IV-V, sunt:

- Înţelegerea psihopatologiei clinice în perspectiva „spectrelor psihopatologice". Acestea au în vedere nu doar episoadele clar definite şi succesiunea lor la un individ, ci şi formele subclinice şi prodromale, tulburări de personalitate şi temperamentale, inclusive vulnerabilitatea specifică pentru o anumită clasă de patologie. Prezenţa acestor aspecte care se plasează pe un continuum de intensitate este urmărită nu doar la cazul în discuţie, ci şi la rudele de gradul întâi. Au fost circumscrise şi studiate spectre pentru tulburări ca: autismul, tulburarea bipolară (Akiskal), tulburările anxioase, schizofrene. Un aspect interesant îl constituie sugestia lui Hollander de a înţelege spectrul tulburării obsesiv-compulsive ca întinzându-se în trei direcţii: – între nehotărârea obsesivă şi patologia impulsivă; – între incertitudinea obsesivă şi certitudinea delirantă; – între compulsie şi ticuri sau alte mişcări involuntare neurologice. Se sugerează astfel ca în conceptul de spectru să fie incluse şi tranziţiile între entităţi nosologice apropiate. Pe lângă ideea continuumului, perspectiva spectrului maladiv o asimilează şi pe cea a terenului, vulnerabilităţii şi diacroniei.
- Ideea subtipurilor şi clusterelor introduce şi ea flexibilitate în gândirea clinică. Pentru majoritatea entităţilor psihiatrice s-au descris subtipuri, care nu sunt întru totul similare tradiţionalelor „forme clinice"; pentru episodul depresiv, pentru obsesionalitate etc.; pe de altă parte, ideea de cluster, care oficial e folosită doar în cadrul tulburărilor de personalitate, este aplicabilă şi conceptului de psihopatie sau pentru reunirea tulburării anxios-fobice.
- Perspectiva stărilor subclinice şi a prodroamelor este tot mai importantă în psihopatologia actuală pentru depistarea cazurilor vulnerabile şi cu risc. Deşi e aplicabilă întregii psihopatologii, în prezent interesul cel mai mare este în direcţia psihozelor, recte a schizofreniei. S-au descris „tulburări bazale", prodroame şi stări prodromale cu înalt risc pentru psihoză, care necesită supervizare şi monitorizare. Acest aspect se înscrie în tendinţa de a aborda psihopatologia longitudinal, în sensul developmental şi al ciclurilor vieţii.
- Personalizarea fiecărui caz este un deziderat tradiţional al psihopatologiei lui K. Jaspers şi al celei fenomenologice. El este important în prezent, mai ales datorită depersonalizării medicinei, în general. În acest sens s-a propus ca, pe lângă psihiatria bazată pe dovezi, să se accepte şi una bazată pe valori (Fulford), iar diagnosticul să fie centrat pe persoană (Mezzich).

PSIHOLOGIA COGNITIVĂ

La sfârşitul secolului XX, în lumea ideilor s-a produs o amplă mişcare neoraţionalistă, cognitivismul, care a cuprins filozofia şi ştiinţele umane, inclusiv psihopatologia. Ea a fost stimulată de progresul în domeniul inteligenţelor artificiale, al neuroştiinţelor şi lingvisticii, fiind un răspuns la provocarea comportamentalismului. „Cutia neagră", postulată între „intrarea" informaţiei şi „ieşirea" comportamentelor executive, a fost umplută cu modele de proiecte intenţionale care prelucrează operativ informaţia. Ideea de intenţionalitate, de proiect („design") a devenit dominantă, iar modelările au fost sprijinite de dezvolarea variatelor logici formalizate. Psihismul a fost abordat concomitent din două perspective: cea subiectiv-conştientă a „persoanei întâi" şi cea obiectivantă, a „persoanei a treia". S-a dat importanţă şi „psihologiei populare", felului în care oamenii îşi explică cauzalitatea comportamentului în viaţa de zi cu zi. În continuarea comportamentalismului a fost studiată învăţarea ontogenetică, dar s-a relevat caracterul „modular" al acesteia (Fodor). Adică, faptul că în procesul developmental, în anumite momente, unele funcţii se instalează rapid, la stimuli specifici, iar ele au un mare grad de specificitate, eficienţă, încapsulare şi patologie specifică. În mod special a fost urmărită învăţarea şi „cogniţia socială".

Pentru psihopatologie, cognitivismul a adus contribuţii importante în mai multe direcţii. Iniţial, s-a impus o formă de terapie cognitivă. Aceasta s-a desprins din psihanaliză, acceptând, ca şi aceasta, că unele persoane se dezvoltă cu vulnerabilităţi profunde, care în anumite împrejurări se pot activa şi susţine un proces cognitiv, de evaluare distorsionată, ce conduce la stări psihopatologice. Dar cognitivismul nu a pus accentul pe conflictul intrapsihic, pe complexul oedipian şi pe fixările în fazele iniţiale de dezvoltare libidinală, ci pe învăţări distorsionate. Acestea, odată actualizate, sunt cuprinse într-un proces perturbat de prelucrare, atribuire, generalizare, ajungând să condiţioneze puncte de vedere, evaluări hipermetrice, reacţii dezadaptative. Terapia vizează identificarea „schemelor" şi a „asumpţiilor" cognitiv-evaluative anormale şi corectarea lor raţională, prin înţelegere, acceptare şi exerciţii. Tehnicile comportamentale ale observaţiei exacte, notării observaţionale, a exerciţiilor şi progresului evaluat cantitativ, au fost încorporate în terapia cognitiv-comportamentală, ce are aplicaţii în depresie, anxietate, obsesionalitate, tulburări impulsive, delir, schizofrenie etc.

O altă direcţie se referă la studierea perturbării procesului de obţinere şi prelucrare a informaţiilor, corelate stărilor psihopatologice. S-au dezvoltat o serie de teste neurocognitive care evidenţiază anormalitatea selecţiei şi filtrării informaţiei, a prelucrării şi utilizării ei în schizofrenie şi în alte tulburări psihice. S-a evidenţiat astfel importanţa perturbării filtrării şi procesării informaţiilor, astfel încât o serie de date nesemnificative asaltează psihismul şi creierul, inducând dezordine şi epuizare. *Perturbările memoriei şi reprezentării,* ale *deciziei şi inferenţei raţionale* au fost şi ele studiate în obsesionalitate şi în alte sindroame. S-au evidenţiat tulburări, precum:

saltul spre concluzie („jumping to conclusions"), *fuziunea act-gândire, atribuiri neadecvate de semnificaţie şi cauzalitate etc.*

Cognitivismul a abordat frontal şi problematica delirului şi schizofreniei, tot din perspectiva prelucrării cognitive a informaţiei şi în corelaţie cu neuroştiinţele. S-au elaborat modele care explică delirul prin anormalităţi cognitive la nivelul periferic al obţinerii informaţiei, iar pe de altă parte, prin distorsiunea raţionamentului care interpretează şi prelucrează această informaţie. Modelările şi datele dobândite stau la baza unor terapii cognitive utile în aria psihozelor. În plus, cognitivismul susţine, prin psihopedagogie, creşterea complianţei, a calităţii vieţii şi a procesului de „recovery".

În conjuncţie cu neofenomenologia, psihopatologia developmentală şi neuroştiinţele, cognitivismul psihologic şi filosofic au adus o contribuţie importantă la înţelegerea sinelui („self"-ului) şi psihismului conştient, în varianta sa normală şi psihopatologică. Studiind desfăşurarea învăţării şi cogniţiei sociale în ontogenie, cognitivismul a clarificat, pe bază de testări riguroase, cum în jurul vârstei de trei ani copilul ajunge să intuiască, să „citească" direct dorinţele, intenţiile şi gândurile altuia, pe baza scanării expresivităţii feţei sale. Această capacitate denumită „mentalizare" sau „theory of mind" (ToM), relevă cum *subiectul atribuie altora stări mentale deosebite de mintea sa, capacitatea de mentalizare se dezvoltă ulterior în ontogeneză, ajungându-se, pe măsură ce se amplifică şi memoria biografică, la capacităţi cognitive metareprezentaţionale, metacognitive şi de evaluare narativă.* Aceste cunoştinţe ajută în prezent înţelegerea stărilor psihopatologice şi dezvoltarea unor variante raţionale de psihoterapie.

Psihopatologia developmentală (dezvoltării)

Pe lângă psihopatologia clinică ce s-a dezvoltat progresiv în cursul secolului XX, psihanaliza a atras atenţia asupra *etapizării ontogenezei.* Erickson a extins preocupările psihanalitice developmentale dincolo de vârsta de cinci ani, spre pubertate, adolescenţă şi mai târziu. După 1980, *paralel cu studierea ataşamentului,* s-a impus şi *teoria sistemică familială.* Familia este concepută ca un ansamblu în cadrul căreia toţi membrii comunică şi se influenţează reciproc. Persoana ce apare la consultaţii cu probleme psihopatologice poate fi expresia unei familii cu comunicări distorsionate, „simptomul" acesteia. Dacă după remisiune se întoarce în acelaşi mediu, simptomele pot reapărea, pentru a menţine echilibrul sistemului. *Modelele de ataşament şi educaţionale din familie se transmit transgeneraţional.*

Ţinând cont de aspecte ca acelea de mai sus, o serie de pedopsihiatri, ca de exemplu Rutter, au propus studierea psihopatologiei copilului ţinând cont de dinamica dezvoltării ontogenetice şi de influenţele multiple care se exercită constant asupra sa: din partea familiei, colegilor de vârstă, educatorilor, socioculturii etc. Aşa a apărut psihopatologia developmentală, care a adus o nouă optică asupra psiho-

patologiei în general, propunând ca înţelegerea acesteia să se facă luându-se în consideraţie *permanenta tranziţie între normalitate şi anormalitate psihică, precum şi dinamica în timp a tulburărilor.*

Observaţiile sistematice făcute de aceleaşi echipe, cu instrumente de evaluare standardizate, de-a lungul unor intervale mari de timp – 10, 20 de ani – au condus la o serie de concluzii interesante: *stări psihopatologice ce se manifestă la o anumită vârstă infanto-juvenilă se pot remite spontan.* Ele pot fi predictive pentru variate tulburări la vârsta adultă sau pentru apariţia unor tulburări de personalitate. Tulburările de intensitate clinică sunt precedate foarte des de manifestări subclinice, care precedă cu mult timp episodul; dar acestea nu conduc totdeauna la manifestări clinice. Tulburările psihice apărute la vârsta adultă pot fi precedate de variate manifestări psihopatologice clinice sau subclinice în copilărie. Există mulţi factori protectivi care maschează sau compensează vulnerabilitatea sau manifestările psihopatologice subclinice. *Psihopatologia developmentală este un nou mod de a concepe psihopatologia clinică şi nu o doctrină specifică.* Ea acceptă, în mod *sincretic, toate doctrinele, de la psihanaliză la cognitivism şi neofenomenologie.* Psihopatologia developmentală presupune colaborarea unor echipe formate din specialişti în diverse domenii ca: psihologie developmentală, genetică, neurologie, microsociologie etc., rezultatele fiind integrate într-o viziune sistemică şi publicate în monografii ca, de exemplu, cea coordonată de Cichetti şi Cohen.

Un aspect deosebit pe care l-a relevat psihopatologia developmentală este fenomenul *„rezilienţei" (elasticităţii psihice).* S-a constatat că unii copii supuşi unor condiţii nefavorabile, unor stresori psihosociali intenşi şi prelungiţi, nu dezvoltă ulterior stări psihopatologice, uneori devenind mai rezistenţi faţă de adversităţi. S-au studiat parametrii care configurează această stare de „nonvulnerabilitate" şi felul în care rezilienţa poate fi asistată. În prezent conceptul s-a extins şi la celelalte vârste, elaborându-se programe de susţinere a rezilienţei la vârsta a treia.

Psihopatologia evoluţionistă

Una din marile revelaţii ale ultimilor ani este psihopatologia evoluţionistă, care promite noi înţelegeri etiopatogenice, mai ales în direcţia tradiţionalei provocări a determinismului endogen. Ea s-a dezvoltat alături de *psihologia evoluţionistă care consideră că funcţionarea psihică este un important mecanism adaptativ asupra căruia evoluţia operează în mod esenţial.* Modelele adaptative selecţionate se transmit genetic, suportul lor fiind organizarea şi funcţionarea creierului. *Selecţia şi transmiterea mecanismelor adaptative se face prin unităţi de funcţionare psihică bine delimitate, denumite „module".* Funcţionarea modulară precisă, eficientă şi încapsulată este integrată în funcţii psihice generale şi sintetice. Transmiterea genetică şi

selecţia mecanismelor psihice *adaptative s-a realizat în toată perioada de aproximativ un milion de ani de antropogeneză,* inclusiv în ultimii 10 000 ani, de când omul a devenit sedentar şi cultivator, iar apoi în perioada istorică. Câştigurile psihico-evolutive esenţiale ale „speciei om" se referă la *limbajul articulat, planificarea şi controlul acţiunilor girate de lobul frontal, fabricarea uneltelor şi amenajarea ambianţei şi mai ales dezvoltarea extrem de complexă a relaţionărilor interindividuale, girate de „creierul social".* Orientarea predominant psihosocială a creierului şi psihismului uman rezultă şi din lunga perioadă de maturare postnatală, în care copilul trebuie protejat şi educat prin relaţii interpersonale, paralel cu maturarea creierului. Pe lângă transmiterea genetică modulară rigidă, se transmit şi unele sensibilităţi şi potenţialităţi de dezvoltare şi învăţare. La om *psihismul este modelat ontogenetic şi dimensionat şi prin parametrii culturali ai narativităţii teoretice supraindividuale, precum şi prin practicile ordonate de norme şi valori, pe care le desfăşoară instituţiile sociale supraindividuale. Specifică omului este şi viziunea transcendentală a sacralităţii.*

Fenomenele psihopatologice ar consta din disfuncţii ale mecanismelor funcţionale adaptative, care ajung să se manifeste deviant, excesiv, alunecând din articularea firească cu contextul sincron şi diacron. Astfel, ele devin disfuncţionale, creând probleme şi stări defavorabile individului şi celor apropiaţi („disfuncţia dăunătoare", comentată de Wackefield). De exemplu, reacţia de spaimă, care este o funcţie adaptativă, se poate manifesta dezadaptativ, ca atac de panică. La fel, alerta anxioasă adaptativă în teritoriu necunoscut se manifestă psihopatologic ca anxietate generalizată. Mai specifică omului este emoţia socială faţă de evaluarea celorlalţi, care este şi ea adaptativă, dar care se poate manifesta şi dezadaptativ, ca fobie socială. La fel s-a studiat funcţia adaptativă a depresiei (de refacere a energiilor prin hibernare, de inhibare a agresiunii altora prin sumisiune), a maniei (expansivitate, creativitate şi performanţă, dezinhibiţia din perioadele de rut şi sărbători), a controlului şi verificării obsesive, a curăţării tegumentelor şi ordinii, şi mai ales a suspiciunii şi înşelării celorlalţi. Ultimele aspecte se corelează cu funcţionarea creierului social, care este organizat evolutiv astfel încât să detecteze intenţiile altora, pentru a selecta persoanele şi situaţiile în care este posibilă cooperarea şi a evita apropierea de persoanele ce au intenţii negative, agresive. Perturbarea acestei funcţii adaptative se manifestă în suspiciunea paranoidă.

Stările psihopatologice şi vulnerabilitatea pentru acestea s-ar explica prin greşeli de copiere genetică, cumulare genetică a unor deviaţii negative, mutaţii, variaţii aleatorii, dar şi printr-o „cauzare ultimă". Este vorba de modele comportamentale selecţionate evolutiv, pentru că au fost adaptative într-un mediu, dar care nu mai sunt adaptative în altă ambianţă. De exemplu, tendinţa spre explorarea şi investigarea directă a mediului nu mai este la fel de adaptativă într-o societate sedentară, ca în una de culegători şi vânători, favorizând sindromul ADHD. Psihopatologia evoluţionistă apreciază că *psihoza este preţul plătit pentru câştigurile evolutive ale psihismului uman.* Faptul că ea nu dispare prin reducerea reproducerii

psihoticilor s-ar explica prin performanţele crescute ale rudelor care transmit vulnerabilitatea.

Una din marile noutăţi ale acestei doctrine este că *încearcă să explice funcţiile adaptative ale acelor manifestări normale care au variante psihopatologice, aşa cum sunt anxietatea, depresia, euforia şi suspiciunea.*

Concluzii. Psihopatologia actuală este cel mai bine ilustrată de psihopatologia developmentală. Aceasta menţine un echilibru între modelul medical al psihopatologiei clinice, aşa cum s-a dezvoltat ea de la K. Jaspers la DSM-III şi până în perioada DSM-III-IV şi perspectivele doctrinale. Ea ilustrează şi tendinţa actuală de conlucrare a acestor doctrine. Astfel, orientarea cognitiv-comportamentală dialoghează fructuos cu neopsihanaliza şi neofenomenologia intersubiectivităţii, toate având un dialog continuu cu neuroştiinţele. Problema conştiinţei nu mai e evitată aşa cum proceda comportamentalismul sau diminuată, ca în psihanaliza clasică. Dimensiunea conştientă a omului este acceptată ca o realitate, ca un fapt nemijlocit pe care îl studiază, în cadrul conceptului de sine („self") atât neuroştiinţele, cât şi cognitivismul sau fenomenologia. Orientarea psihoterapiei actuale evoluează în acelaşi sens, aşa cum o demonstrează axarea ei pe teoria ataşamentului şi mentalizării. Perspectiva longitudinală a biografiei, care implică narativitate, este şi ea esenţială pentru înţelegea psihopatologică a omului.

Odată cu psihopatologia evoluţionistă, tinde să se reformuleze şi tradiţionala problemă a relaţiei minte-corp. Ea poate fi exprimată în prezent în termenii articulării între dimensiunea „biosului", care are în vedere autoreproducerea genetică, deschisă spre evoluţie, pe de o parte, şi autoreproducerea „antroposului", bazată, aşa cum sugera Hawkins, pe „meme" supraindividuale, ce se cer definite la nivelul instanţei practico- teoretice a culturii, structurată prin norme şi valori, şi deschisă spre devenirea istorică. Individul uman cu psihismul său conştient este articulat cu amândouă aceste instanţe. De aceea, psihopatologia ce se relevă la acest nivel ca un fel de „experiment natural", poate fi, mai ales prin patologia psihotică endogenă, o zonă de mare interes ştiinţific şi filozofic pentru studierea condiţiei umane.

Bibliografie

Beck A.T. – *Cognitive Therapy and Depression.* New York, Guilford Press, 1979.

Berrios G.E. – *The History of Mental Symptoms. Descriptive Psychopathology Since the nineteenth century,* Cambridge University Press, 1997.

Binswanger L. – *Introduction à l'analyse existentielle.* Paris, Ed. De Minuit, 1971.

Bowlby J. – *Attachment and Loss.* New York, Basic Books, 1960.

Brüne M. – *Textbook of Evolutionary Psychiatry.* New York, Oxford University Press, 2008.

Cicchetti D., Cohen D.J. – *Developmental Psychopathology.* John Wiley and Sons, vol. I-III, 2008.

Cleckley H. – *The Mask of Sanity.* Londra, Henry Kimpton, 1941.

Dawkins R. – *The Selfish Gene,* Oxford University Press, New York, 1989.

DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington, 1994.

Elkaim M. – *Panorama des thérapies familiales.* Ed. Seuil, Paris, 1995.

Ellemberger H.F. - *Histoire de la découverte de l'inconscient.* Ed. Fayard, Paris, 1994.

Erikson E.M. – The Life Cycle. În: *International Encyclopedia of the Social Sciences.* Ed. McMillan, New York, 1988.

Ey H. – *Des idèes de Jackson à un modele dinamique en psychiatrie.* Ed. Radamante Privat, Toulouse, 1973.

Fenichel C. – *La Théorie psychoanalitique des névroses.* Presse Universitaire de France, Paris, 1953.

Fodor J. – *The modularity of Mind.* MIT Press Bradford Books, Cambridge Press, 1983.

Fogany P., Target M., Gergely G. – Psychoanalytic Perspectives on Developmental Psychopathology. În: Cichetti D., Cohen D. (eds.) – *Developmental Psychopathology,* vol. III, 701-793, John Wiley and Sons, New York, 2006.

Foucault M. – *Istoria nebuniei în epoca clasică.* Editura Humanitas, Bucureşti, 1996.

Fulford K.W.M. – *Moral Theory and Medicine Practice.* Cambridge University Press, 1981.

Hollander E., Wong C.M. – *Obsessive-compulsive Related Disorders.* American Psychiatric Press, Washington, 1993.

Jaspers K. – *General Psychopathology.* The John Hopkins University Press, Baltimore-Londra, 1997.

Kircher T., David A. – *The Self in Neuroscience and Psychiatry.* Cambridge University Press, 2003.

Kretschmer E. – *Medizinische Psychologie.* Thiemme, Stuttgart, 1999.

Lăzărescu M. – *Bazele psihopatologiei clinice.* Ed. Academiei Române, Bucureşti, 2010.

Lăzărescu M. – *Psihologie, sociologie, antropologie.* Ed. Brumar, Timişoara, 2002.

Matthews E. – *Body-subjects and disordered minds.* Oxford University Press, 2007.

Mezzich J.E., Salloum I.M. – Towards a Person-centred Integrative Diagnosis. În: Salloum I.M, Mezzich J.E (eds.) - *Psychiatric Diagnosis. Challenges and Prospects.* Willey Blackwell, 2009.

Minkowski E. – *Schizofrenia.* Ed. Trei, Bucureşti, 1999.

Multiaxial Presentation of the ICD-10 for use in Adult Psychiatry. Cambridge University Press, 1997.

Petrilowitsch N. – *Abnorme Persönlichkeiten.* Karger, Bassel, 1960.

Rutter M. (ed.) – *Developmental Psychiatry.* American Psychiatric Press, Washington, 1982.

Schneider K. – *Klinische Psychopathologie.* Thieme-Verlag, Stuttgart, 1955.

Schneider K. – *Psychopathic personalities.* Londra, Cassel, 1958.

Skinner BF. – *Beyond Freedom and Dignity.* Jonathan Cape, Londra, 1972.

Stanghellini G. – *Disembodied Spirits and Deanimated Bodies. The Psychopathology of Common Sense.* Oxford University Press, Oxford, 2004.

Szasz T.S. – *The Myth of Mental Illness.* Harper and Row, NewYork, 1961.

Tatossian A. – *Phénomenologie des psychoses.* Ed. Masson et Cie, Paris, 1979.

Tyrer P., Stenberg D. – *Models for Mental Disorder.* Chichester John Wiley and Sons, New York, 1993; 55-74.

Wing J.K., Brown G.W. – *Institutionalism and Schizophrenia.* Cambridge University Press, 1970.

Zuckerman M. – *Vulnerability to Psychopathology.* American Psychiatric Association, Washington, 1999.

Semiologie psihiatrică

D. Prelipceanu

SEMIOLOGIA FUNCŢIILOR COGNITIVE

Cunoaşterea (cogniţia/funcţiile cognitive) este constituită de ansamblul funcţiilor psihice care permit reflectarea realităţii exterioare în vederea orientării şi adaptării eficiente în concordanţă cu trebuinţele individului. *Funcţiile elementare* prin care se realizează cunoaşterea sunt: **atenţia, percepţia, memoria, gândirea**.

Aceste funcţii elementare orientează psihismul spre mediul înconjurător permiţându-i să recolteze, prin intermediul organelor de simţ, datele, informaţiile necesare sub formă de senzaţii, percepţii, reprezentări. Pe baza acestor informaţii, prelucrate şi stocate în memorie, se emit judecăţi şi raţionamente proprii care constituie propria evaluare a realităţii de către individ. În funcţie de această evaluare, individul va acţiona comportamental, va lua atitudine faţă de mediu.

Alături de afectivitate, care reprezintă registrul sau fundalul subiectiv, personal, în care individul se raportează la realitatea înconjurătoare, cunoaşterea constituie conştiinţa. Conştiinţa este o funcţie de sinteză a psihismului care reprezintă *viaţa psihică la un moment dat* (K. Jaspers).

Atenţia

Este funcţia psihică elementară prin care se realizează orientarea selectivă şi concentrarea activităţii psihice asupra unor obiecte, fenomene, acţiuni, în scopul de a le percepe, de a lua deci act de existenţa lor, de a le înţelege şi a le asimila sau, la nevoie, de a le percepe şi a le evita.

Atenţia depinde atât de substratul ei neurofiziologic (care presupune un anumit prag de vigilitate, de alertă a structurilor cerebrale), cât şi de interesul

subiectiv, de moment sau de lungă durată al individului faţă de obiectul, fenomenul respectiv.

Din punct de vedere *psihologic* se descriu următoarele calităţi polare ale atenţiei: stabilitate faţă de mobilitate. O atenţie eficientă realizează un echilibru între acestea două. Dacă este prea mobilă (în detrimentul stabilităţii) vorbim de o *atenţie spontană mărită;* dacă este prea stabilă vorbim de o *atenţie spontană scăzută* (însoţită eventual de o *atenţie voluntară mărită*). Altă caracteristică este volumul (sau distributivitatea) faţă de concentrare. Volumul crescut face ca individul să reţină o mare cantitate de excitanţi (însoţeşte de obicei o hipermobilitate, ca în creşterea *atenţiei spontane*) – de ex. dirijorul unei orchestre sau arbitrul! Concentrarea pe un anume excitant, selectat conform interesului subiectiv, atrage o *creştere a atenţiei voluntare.*

Măsurarea atenţiei (apreciază concentrarea, volumul atenţiei, intensitatea / concentrarea):

- proba clinică (Kraepelin): enumerarea unei serii (cifre, noţiuni etc.) în ordine inversă;
- proba repetării numerelor crescătoare *(forward digit span):* se solicită pacientului să repete o serie de şapte cifre spuse de examinator răspicat, cu voce tare, monotonă, într-un ritm de una pe secundă.
- proba psihologică: testul Bourdon – bifarea unor litere dintr-un text;
- tahistoscopul evaluează capacitatea bolnavului de a se concentra, volumul şi intensitatea atenţiei (numărul de figuri reproduse de pacient dintre cele prezentate anterior).
- baterii de teste neurocognitive etalonate care cuantifică gradul afectării atenţiei, dar şi alte funcţii cognitive (memoria verbală, funcţiile executive altele decât atenţia, integrarea şi procesarea percepţiilor etc.).

DISPROSEXIILE

Disprosexiile cantitative

HIPERPROSEXII (de obicei selective):

- depresia melancoliformă (atenţie centrată pe ideea de culpabilitate)
- paranoicii (pe tema delirantă)
- fobicii (pe tema fobică).
- obsesionalii (pe tema obsesională)
- cenestopaţii, hipocondriacii (pe teme legate de starea de sănătate a organismului).
- un *aspect particular are hiperprosexia din manie* care este disociată astfel: hiperprosexia spontană (neselectivă) se însoţeşte de o hipoprosexie voluntară (de concentrare). Consecinţa mnezică este în plan tematic (hipermnezie selectivă – se

reţin amănunte nesemnificative, aleatorii), dar şi temporal (hipomnezie anterogradă consecutivă diminuării concentrării atenţiei).

HIPOPROSEXII (gradul extrem: *aprosexia*):

- surmenaj;
- anxietate (prin focalizarea psihismului pe trăirea anxioasă şi ignorarea consecutivă a ambianţei poate diminua atenţia spontană şi/sau voluntară);
- tulburări cognitive (deteriorări organice, demenţe, întârzieri mintale, schizofrenie, intoxicaţii, *delirium*);
- schizofrenie (în cadrul tulburărilor cognitive sau prin detaşarea afectivă, retragerea autistă din formele cronice, cu defect apato-abulic;
- aprosexia (în comă).

Disprosexiile calitative (paraprosexii)

Reprezintă disocierea dintre atenţia spontană şi cea voluntară (de concentrare) ca în cazul maniei (creşterea atenţiei spontane şi scăderea atenţiei voluntare). Această disociere se mai poate întâlni în atacul de panică, în confruntarea cu o situaţie fobică sau în stări normale în care, datorită concentrării maxime asupra unui eveniment aşteptat, faţă de care subiectul este foarte motivat, detaliile ambianţei sunt, mai mult sau mai puţin, ignorate.

Percepţia

Senzaţia este un semnal senzorial elementar unimodal, definit calitativ conform unui stimul simplu şi uniform şi care duce la o imagine (lumină, culoare etc.) obţinute printr-un singur analizator a unor proprietăţi simple. Senzaţia este izvorul iniţial al tuturor informaţiilor noastre.

Percepţia este un proces psihic ce realizează reflectarea directă şi unitară a ansamblului însuşirilor şi structurii obiectelor şi fenomenelor (în forma perceptelor). Este un proces primar (spre deosebire de gândire şi reprezentare, care este unul secundar) datorită desfăşurării ei numai atâta timp cât se păstrează contactul cu stimulul. Stimularea fizică este transformată, convertită, transferată în informaţie psihologică, stimularea senzorială fiind prelucrată şi adusă în câmpul conştiinţei.

Reprezentarea este reflectarea sub formă de imagine intuitivă a unui obiect sau fenomen care în momentul respectiv nu este perceput, dar care a acţionat în trecut asupra analizatorilor. Reprezentarea este deci, o imagine reprodusă care se bazează pe experienţa perceptivă trecută, reprezentările existând independent de prezenţa stimulului. Reprezentările pot fi evocate, actualizate pe bază de cuvânt

(stimulul specific pentru evocarea reprezentărilor la om şi care este strâns legat de percepţie), primul şi al doilea sistem de semnalizare formând o strânsă unitate. Reprezentările pot fi actualizate şi de stimuli concreţi, neverbali, ce au fost percepuţi concomitent cu stimuli ce au constituit obiectul perceperii pe care reprezentarea o reflectă. Reprezentările sunt rezultatul unei prelucrări şi generalizări a experienţei perceptive anterioare.

Diferenţa dintre senzaţii şi imaginea perceptivă, ca proces complex al percepţiei.

Senzaţia este o formă elementară de reflectare primară unimodală, nemijlocită a unor însuşiri simple şi separate ale obiectelor care acţionează asupra organelor de simţ (stimulilor) obţinute într-un singur *analizator* (vizuale, gustative, auditive etc.; ex.: senzaţii de rece sau cald, culoare). Senzaţiile, ca elemente simple ale percepţiei, *constitule izvorul cunoaşterii.* Senzaţia este premergătoare percepţiei şi totodată elementul constitutiv al percepţiei. Am putea spune, deci, că percepţia este o multitudine de senzaţii.

Imaginea sintetică este constituită din imagini primare, obiectuale şi globale, multidimensionale, obţinute prin interacţiunea senzorială complexă dintre obiect şi subiectul care percepe, reflectând direct şi unitar calitatea obiectului (denumite în literatura psihologică clasică *percepţi*); sunt situate la un nivel superior senzaţiilor în cadrul proceselor cognitive.

Caracteristici comune ale senzaţiilor şi imaginilor sintetice

Senzaţia şi imaginea au comun faptul că ambele sunt fenomene primare în cadrul funcţiilor psihice de cunoaştere, spre deosebire de reprezentări şi gândire, considerate procese secundare. Procesul primar se deosebeşte de procesele secundare (gândirea şi reprezentările) prin prezenţa stimulilor în câmpul senzorial sau perceptiv; fenomenul perceptiv există doar atâta timp cât individul păstrează contactul perceptiv cu obiectul existent.

PSIHOPATOLOGIA PERCEPŢIEI

Depăşeşte domeniul semiologiei psihiatrice, întâlnindu-se practic în toate domeniile, îndeosebi în cel al neurologiei. Într-o sistematizare didactică şi oarecum convenţională, vorbim de modificări cantitative şi calitative ale percepţiei.

Tulburări cantitative ale percepţiei

HIPERESTEZIA este suprasensibilitatea la stimuli care nu erau percepuţi (subliminali). Apare în: surmenaj, boala Basedow, debutul unor boli interne, al unor boli psihice, boli interne, debutul unor boli psihice.

HIPOESTEZIA apare în stări de inducţie hipnotică, isterie, oligofrenie, schizofrenie, tulburări cantitative de conştiinţă, tulburarea borderline de personalitate (în care justifică, probabil, impulsiunile de automutilare).

Tulburări calitative ale percepţiei

ILUZIILE

ILUZIILE FIZIOLOGICE (la indivizii normali) constau în: percepţia sau interpretarea eronată a unor stimuli senzoriali existenţi în cadrul percepţiei. Apar la indivizi normali în condiţii de: depărtare prea mare, lumină insuficientă, stări afective speciale (frica în condiţii de întuneric).

Rezultă fie dintr-o *proiectare* a imaginarului în actul perceptiv, fie dintr-o prelucrare eronată a imaginilor percepute: exemplu – iluziile optico-geometrice (băţ în apă, două linii paralele întretăiate de o a treia, de curbe, fata morgana). Sunt erori de recunoaştere şi interpretare a unor obiecte percepute în întregime, a unor excitanţi reali.

Deosebirea dintre iluziile fiziologice şi cele patologice constă în aceea că în cazul primelor, persoana poate realiza şi corecta imaginea falsă, în timp ce în cazul iluziilor patologice critica lipseşte şi ele sunt considerate ca adevărate, fiind adesea însoţite de interpretare delirantă şi superficializarea atenţiei, memoriei, proceselor asociative.

ILUZIILE PATOLOGICE sunt percepţii deformate ale unor stimuli reali de al căror caracter patologic pacientul nu numai că nu îşi dă seama, dar le poate interpreta în mod patologic, în contextul unor trăiri psihotice. Apar, de obicei, în stări psihotice pe fond organic (sevrajul din alcoolism şi mai ales sevrajul complicat cu *delirium* din *delirium tremens*, în stările confuzionale secundare stărilor infecţioase intens febrile, în psihozele acute care complică intoxicaţia cu droguri halucinogene, ca de exemplu haşişul, mescalina, L.S.D.), în epilepsie şi în schizofreniile paranoide.

Clasificare. Iluziile patologice se clasifică în: exteroceptive (vizuale, gustative, auditive etc.); interoceptive (viscerale); proprioceptive.

Iluziile patologice exteroceptive

Iluziile vizuale:

Pareidoliil (*eidolon* = fantomă) sunt iluzii complexe, ce constau în animarea/ antropomorfizarea unor percepţii simple (pot apărea, în mod fizologic, la copii). Pot fi tranzitorii spre halucinaţii (Ey). Apar în epilepsie, *delirium tremens*, alte stări confuzionale, schizofrenie.

Iluziile de persoană sunt erori de identificare a persoanelor şi apar în sindroame delirante sau lezionale. Descriem aici iluzia sosiilor (sindromul Capgras) şi iluzia Fregoli.

Iluzia sosiilor (Capgras) este un sindrom delirant care are ca mecanism psihopatologic interpretarea delirantă şi tematică delirant-persecutorie: pacientul este convins, la modul delirant, că un membru semnificativ din anturajul său imediat (un membru al familiei) a fost înlocuit cu un impostor care are o înfăţişare identică, o sosie a persoanei respective. Uneori pot fi înlocuite mai multe persoane sau sosia iniţială poate fi înlocuită de o altă sosie, în mod repetat sau chiar bolnavul se crede – tot în mod delirant – a fi o sosie. Apare în schizofrenia nediferenţiată şi paranoidă, tulburarea delirantă persistentă (paranoia), leziuni de emisferă dreptă.

Iluzia Fregoli se datorează unui delir persecutoriu (cu teme de urmărire) şi se manifestă prin convingerea delirantă că un persecutor unic are capacitatea de a se ascunde sub înfăţişarea altor persoane, de a lua mai multe chipuri, ca şi cum ar fi un actor. Apare în aceleaşi boli ca şi iluzia sosiilor.

Iluziile auditive. Se pot manifesta ca diferite sunete sau zgomote, percepute ca mai apropiate / depărtate / puternice / estompate, sau diferite zgomote reale sunt percepute ca adresări de cuvinte injurioase.

Iluziile olfactive (parosmii)

Iluziile gustative – apar de obicei împreună datorită: posibil, originii embriologice comune a celor doi analizatori; percepeni eronate a gustului/mirosului diferitelor substanţe sapide/odorifice. Se întâlnesc în intoxicaţii cu psihedelice (unde au conţinut plăcut).

Iluziile patologice interoceptive

Iluziile patologice interoceptive (viscероceptive) şi proprioceptive, constau în:

– perceperea eronată a funcţionării unor organe sau aparate;

– modificarea schemei corporale, adică perceperea denaturată a formei, mărimii, greutăţii şi poziţiei propriului corp. Apar în schizofreniile paranoide, stări confuzionale (prin disocierea conştiinţei propriului eu);

– în patologia obsesională şi în debutul schizofreniei ca **dismorfofobie** (urâţirea figurii pacientului, care se examinează exagerat în oglindă). În toate modificările de schemă corporală trebuie suspectată existenţa unui substrat organic (leziuni encefalitice, parieto-occipitale).

Cenestopatia *(Dupré)* este o iluzie internă, cu senzaţii corporale ce sugerează afecţiuni medicale, senzaţiile având o oarecare asemănare cu senzaţiile ce ar avea substrat anatomo-fiziologic. Sunt tulburări ale percepţiei propriei cenestezii a individului (sensibilitatea corporală generală) care, în mod normal, este resimţită ca o stare de confort. Ele constau în senzaţii locale neplăcute (arsuri, dureri, parestezii, furnicături, înţepături), difuze, mobile, care nu respectă nicio repartiţie metamerică,

fără un substrat organic obiectivabil, pe care pacienţii le descriu cu o participare afectivă importantă şi penibilă. Apar în neurastenie, tulburările somatoforme, sindromul hipocondriac, unde însoţeşte interpretări ideative cu conţinut legat de starea de boală închipuită de pacient, dar şi în tablouri clinice anxioase, depresive, ca şi în patologia psihiatrică a vârstei a treia. În literatura actuală sunt generic incluse sub denumirea de *simptome somatice neexplicate*.

HALUCINAŢIILE

Halucinaţiile se definesc ca percepţii false fără obiect de perceput (Falret, 1864; Ball, 1890; Ey).

Halucinaţii funcţionale sau concomitente (Kahlbaum): există doar atâta timp cât persistă excitantul real (ex: zgomotul roţilor de tren perceput corect, dar concomitent cu voci injurioase).

Halucinaţii fiziologice: apar la subiecţii normali în faza de egalizare, paradoxală sau ultraparadoxală care premerg instalării somnului: *halucinaţii hipnagogice* (şi la narcoleptici) constau din imagini, figuri, acţiuni petrecute în timpul zilei şi *halucinaţii hipnapompice* – la trezire.

Halucinoze sunt halucinaţii a căror semnificaţie patologică este recunoscută de către bolnavi care adoptă o atitudine critică faţă de ele. Cu toate acestea, ele se manifestă atât de vivace încât pacientul caută să le verifice autenticitatea, fără să fie însă convins de ea. Apar în:

- leziuni ale trunchiului cerebral: din halucinoza pedunculară Lhermitte-van Bogaert unde iau forma unei succesiuni de oameni sau animale, unice/multiple, mobile, colorate, de obicei în relief. Apar de obicei vesperal, paroxistic, timp de minute/ore (maximum 1-2 zile);
- stări de impregnare toxică cronică (alcool, barbiturice);
- infecţioase / encefalită;
- ASC.

Halucinaţiile propriu-zise (psihosenzoriale, adevărate) corespund pe de-a întregul definiţiei. *Halucinaţiile şi comportamentul halucinator* evocă întotdeauna stări psihotice care impun consultul psihiatric şi – în cele mai multe cazuri – internarea. Halucinaţiile sunt percepţii false, apărute în câmpul exteroceptiv sau interoceptiv (localizate în cap, în corp, în sânge) în absenţa stimulilor corespunzători (din exteriorul sau interiorul corpului) şi pe care pacientul le percepe şi le consideră reale. Acest fapt le imprimă un caracter de gravitate pentru că pot deveni punctul de plecare al unor acte (auto-) agresive sau al altor alterări de comportament cu mare caracter de periculozitate, atât pentru bolnav cât şi pentru cei din jurul lui. Uneori prezenţa lor poate fi decelată prin manifestările comportamentului halucinator (bolnavul îşi astupă urechile cu tampoane de vată pentru a se apăra de voci, alteori dialoghează cu ele solilocvând, astupă gaura cheii şi interstiţiul de sub uşa camerei în care locuieşte,

pentru a se apăra de gazele cu care este otrăvit). În cazul halucinaţiilor olfactive, încearcă să gonească obiecte invizibile de pe podea sau de pe piele. În cazul halucinaţiilor vizuale zooptice din *delirium tremens* sau din delirul alcoolic cronic, respectiv în cazul aşa-numitei „psihoze cu ectoparaziţi Ekbom" din alcoolismul cronic, în care apar halucinaţiile haptice sau tactile, sau prezintă brusc un comportament heteroagresiv, care poate fi extrem de grav, finalizându-se chiar cu omucideri sau tentative suicidare, tentative de automutilare, ca în cazul schizofreniei paranoide cu halucinaţii auditive imperative.

Halucinaţiile sunt simptome psihotice semnalând tulburări de extremă gravitate, care necesită întotdeauna internarea de urgenţă într-o secţie de psihiatrie pentru precizarea imediată a diagnosticului şi tratamentului adecvat.

Caracteristicile halucinaţiilor sunt:

- caracterul de senzorialitate, mimând o percepţie exactă (ca în cazul iluziilor patologice). Aceasta se datorează faptului că descrierea pacientului respectă instanţele percepţiei normale, având impresia că excitantul este realmente perceput pe calea senzorială a analizatorului respectiv, deşi nu este;
- caracterul de obiectualitate (se referă permanent la un obiect din afară);
- proiecţia spaţială în spaţiul perceptiv;
- convingerea bolnavului asupra realităţii lor;
- complexitatea variabilă;
- claritatea variabilă;
- durata continuă/intermitentă
- congruenţa/incongruenţa cu starea afectivă (apar în depresie şi manie);
- rezonanţa afectivă (anxiogen iniţial, cu participare afectivă mai redusă ulterior);
- comportamentul halucinator.

Clasificare. Halucinaţiile se clasifică în: exteroceptive, interoceptive (viscerale), proprioceptive (motorii, kinestezice).

Halucinaţiile exteroceptive (vizuale, auditive, olfactive, tactile, autoscopice, transpuse etc.).

Halucinaţiile vizuale sunt mai frecvent întâlnite, şi uneori extrem de anxiogene. Pot fi scenice, statice / panoramice (în mişcare), când apar în ***delirium tremens*** (pot mima animale neplăcute, şoareci, lupi, şerpi – zoopsii), sau în intoxicaţia cu substanţe ca opiaceele, mescalina etc.

Diagnosticul diferenţial

Halucinaţiile hipnagogice şi hipnapompice sunt de scurtă durată, apar mai ales cu ochii închişi, sunt elementare sau complexe, recunoscute de persoană ca nereale.

Halucinaţiile din stări de surmenaj intens – sunt scurte şi au caracter hipnagogic.

Afecţiuni oftalmologice (cataracte, glaucom, nevrita optică retrobulbară, retinite).

Afecţiuni neurologice ale lobului occipital (tumori, traumatisme cu ramolisment) – au caracter halucinozic; migrena oftalmică (aspect elementar de fosfene); sindromul Ch. Bonnet din glaucom, cataracte, dezlipire de retină, leziuni chiasmatice şi de nerv optic (unde au forme geometrice, figuri simple, viu colorate).

Halucinaţiile auditive sunt: elemantare (foneme), comune (sunete bine definite obişnuite: paşi, scârţâit, etc.), verbale (complexe), favorabile/defavorabile/imperative, comentative.

Aceste halucinaţii apar în: afecţiuni ORL (surditate, otite), leziuni neurologice ale căilor de conducere, leziuni ale lobului temporal, stări confuzionale onirice, delirium tremens, schizofrenie, depresia psihotică, aura epileptică.

Halucinaţiile olfactive şi *gustative* sunt: gusturi/mirosuri neplăcute, mai rar plăcute. Apar în timpul crizelor uncinate din epilepsie, unde coexistă cu halucinaţii vizuale şi stări déjà vu; leziuni traumatice din rinencefal şi uncusul hipocampului, stări delirante persecutorii, confuzii.

Halucinaţii tactile (haptice) constau în: impresia de atingere a suprafeţei cutanate, de înţepătură, curentare electrică etc. Au mai mult caracter pseudohalucinator. Apar în: intoxicaţia cu cocaină (unde au caracter punctiform), mişcări de reptaţie (parazitoze halucinatorii, alcoolice, unde se combină cu halucinaţiile vizuale).

Halucinaţii autoscopice (speculare, deutoscopice, heautoscopice) realizează o imagine dublă prin care subiectul îşi percepe vizual propriul corp sau părţi din corp. Pot fi însoţite de o mare anxietate sau, dimpotrivă, de detaşare, cu caracter de halucinoză.

Halucinaţii transpuse (repercusive/sinestezii): audiţia colorată (intoxicaţia cu LSD, mescalină ş.a.)

Halucinaţiile interoceptive

Halucinaţiile interoceptive (viscerale) au mai mult caracter pseudohalucinator. Apar ca: schimbarea poziţiei unor organe, absenţa unor organe, transformarea organismului propriu în animale.

Halucinaţiile proprioceptive

Halucinaţiile proprioceptive (motorii, kinestezice) ale sensibilităţii mio-artro-kinestezice sunt impresii de mişcare a unor segmente corporale sau a corpului în întregime. Au mai mult caracter pseudohalucinator.

Pseudohalucinaţiile

Pseudohalucinaţiile (halucinaţiile psihice) sunt definitorii pentru sindromul de automatism mintal. Se deosebesc de halucinaţiile propriu-zise pentru că:

- nu corespund total cu imaginea reală a obiectelor şi fenomenelor, nu au deci caracter de obiectualitate;
- nu se proiectează deci în afară, ci se petrec în interiorul corpului;
- pacientul le atribuie existenţa unor acţiuni provocate din afară prin hipnoză etc.

Pseudohalucinaţiile auditive sunt voci interioare asemenea unui „ecou"/ „sonorizarea gândirii" sau „sonorizarea lecturii". Se însoţeşte de convingerea că ceilalţi aud şi ei şi îi descoperă propriile gânduri (tranzitivism). Aceste voci sunt explicate de pacient ca fiind „auzite cu urechile minţii".

Pseudohalucinaţiile vizuale sunt imagini neplăcute/plăcute ce apar „în spaţiul sublectiv" şi sunt văzute cu ochii minţii.

Pseudohalucinaţiile tactile sunt senzaţii penibile (iradiere, curenţi) adesea în sfera genitală, resimţite ca viol, orgasm etc.

Pseudohalucinaţiile interoceptive sunt senzaţii de stăpânire interioară (spirite pătrunse în diferite organe, care acţionează ca o persoană străină, căreia pacientul ajunge uneori să i se adreseze).

Pseudohalucinaţiile motorii (kinestezice, proprioceptive) dau senzaţia unor mişcări impuse.

Ipoteze asupra mecanismelor de producere a halucinaţiilor

Ipoteza mecanismului lezional este cea mai veche şi se bazează pe argumente clinice şi experimentale localizaţioniste. Halucinaţiile ar fi răsunetul clinic al excitaţiei locale lezionale din cadrul unor boli neurologice (tumori, traumatisme cranio-cerebrale, boala Alzheimer, focare epileptice temporale), modalitatea senzorială, clinic manifestă a halucinaţiilor corespunzând zonei lezate:

a) halucinaţiile gustative şi olfactive apar în tumori de lob temporal şi fac parte din tabloul epilepsiei temporale. În formele cu localizare a focarului epileptic temporolimbic, apar stări psihotice schizofreniforme (tulburări de conştiinţă, fenomene de tip *„dèjà vu"*, halucinaţii gustative, olfactive) datorate discontinuităţii funcţionale lezionale a circuitului limbic Papez;

b) halucinaţiile vizuale din halucinoza pedunculară (tumori/accidente vasculare în trunchiul cerebral);

c) halucinaţiile din migrene (macro-, micropsii ce alcătuiesc aşa-numitul sindrom „Alice în ţara minunilor") o precedă şi îmbracă forme diverse, de la simple flash-uri luminoase până la halucinaţii vizuale complexe;

d) mecanismul acestor halucinaţii organice ar depinde de lateralizarea leziunilor (apar mai pregnant în emisfera dreptă şi implică zona cortexului temporo- parietal), s-ar asocia adesea cu crize convulsive şi cu un grad de atrofie subcorticală;

e) în schizofreenie ar exista, de asemenea, modificări morfologice (diminuarea în volum a lobului temporal stâng, lărgirea girusului temporal, ventriculomegalie,

asimetrie temporală dreapta-stânga), iar preponderența interesării temporale în apariția halucinațiilor la schizofreni nu ar fi străină de rolul acestei arii în producerea și recepționarea semnalelor verbale, a limbajului.

Ipoteza DA-ergică ar fi, de fapt, după Segal (2000), „ipoteza mezolimbică a simptomelor pozitive" și s-ar baza pe hiperactivitatea DA-ergică din tractul mezolimbic, coincidentă cu apariția halucinațiilor și delirului, ca și pe efectul antipsihotic (antihalucinator și antidelirant) al neurolepticelor care sunt DA-blocante. Hiperdopaminergia mezolimbică s-ar corela și cu agresivitatea întâlnită în unele schizofrenii paranoide sau stări psihotice amfetaminice, cocainice, mai ales când aceasta coexistă cu deficiența funcției de control 5-HT a dopaminei (așa cum se întâmplă în tulburarea de control al impulsurilor, în care pe primul plan clinic se află tulburarea de comportament).

Memoria

Memoria este acea funcție psihică ce permite înregistrarea, conservarea și evocarea informațiilor și a experiențelor trecutului și confruntarea cu datele prezentului. Este permanent activă deoarece informațiile primite în orice clipă vin să întărească sau să modifice ansamblul elementelor stocate din copilărie. Memoria se deosebește de învățare care este deliberată, conștient dirijată, trecută prin filtrul gândirii, motivată, dar este un „instrument" sau un mijloc al acesteia. Această distincție încetează să mai fie atât de evidentă la nivelul mecanismului intim al memoriei, care include condiționarea clasică și operantă (adică învățarea non-asociativă) și habituarea și sensibilizarea (învățarea asociativă).

Suportul neurobiologic al memoriei presupune participarea a mai multor structuri și funcții cerebrale.

Formațiunea reticulată activatoare este necesară menținerii vigilității și a atenției și deci fixării (memorării dar și integrării) și evocării (rememorării) amintirii. Rolul ei este evident în amneziile care urmează unei come sau unei crize comițiale.

Sistemul limbic (amigdala, corpii mamilari, hipocampul, hipotalamusul, aria septală, fornixul, cortexul limbic format din girusul cingulat și parahipocampic, în care se află situat cortexul entorinal) este considerat ca un circuit important al reglării și expresiei emoționale. În domeniul memoriei, circuitul limbic Papez joacă un rol esențial în activarea structurilor în care se stochează engramele, elementul funcțional elementar al memoriei. Engramele sunt efectul fenomenului de plasticitate neuronală (v. mai jos) prin care neuronii își modulează funcțiile și răspunsul la fiecare nou *input*. Persistența memoriei ar fi astfel un fenomen de însoțire a funcționării neuronale, la baza ei stând formarea necontenită a „engramelor structurale" din cele „dinamice", care iau naștere în cursul prelucrării informației la nivel celular și sinaptic.

– Accepțiunea actuală asupra memoriei ca un caz special al fenomenului neurobiologic general al **neuroplasticității** (Paller, 2009 ș.a.) pleacă de la eviden-

ţierea plasticităţii sinapselor şi neuronilor care constă în adaptarea continuă a răspunsului neuronal la fluxul continuu de *input*-uri la care neuronii sunt supuşi. Sub stimularea necontenită a acestui flux la nivelul sinapselor au loc reconfigurări de conexiuni, modificări structurale şi funcţionale, menite a adapta răspunsul neuronal, toate aceste schimbări rămânând codificate în secvenţe tranzitorii sau durabile şi constituind un fel de arhivă a evenimentelor sinaptice derulate (fenomenul de *potenţare pe termen lung* responsabil de memoria de durată la mamifere, evidenţiat în principala structură a memoriei, hipocampul). Se vorbeşte de o *plasticitate pe termen scurt* (fracţiuni de secundă/secunde - minute), influenţată de dinamica neuromediatorilor în fanta sinaptică, ceea ce face ca aceste evenimente sinaptice să fie foarte specifice (în funcţie de neuromediatorul responsabil – Ach, glutamat etc.) şi de o *plasticitate de durată* (memoria de lungă durată, durează ore), care depinde de procesele complexe ale sintezei de proteine noi, de modificări morfo-funcţionale ale unor căi şi structuri neuronale, de creşterea numărului de conexiuni sinaptice, de modificări ale expresiei genelor. Mecanismul intim al memoriei a fost dezvoltat de E. Kandel (premiul Nobel, 2000), care a studiat plasticitatea sinaptică pe sistemul nervos rudimentar al unei moluşte, *Aplisia californica*. Cu cât un organism este mai evoluat pe scara filogenetică mecanismele memoriei sunt mai complexe, dată fiind complexitatea comportamentului desfăşurat şi intervenţia unor structuri neurale mai ample, inclusiv a scoarţei cerebrale.

Structurile temporale mediale, din care fac parte hipocampul (cu girusul dentat, producător activ de neuroni, subiculum, câmpurile CA1, CA2, CA3), regiunile corticale adiacente (cortexul entorhinal, perirhinal, parahipocampic), amigdala (sediu al reglării comportamentului emoţional) sunt implicate în memorie. Amigdala trimite proiecţii modulatorii în neocortex şi potenţează fixarea mnezică a evenimentelor intens trăite emoţional, negativ/pozitiv (de unde selectivitatea memorării/ uitării evenimentelor intens emoţionale faţă de altele, mai indeferente).

Prin conexiunile pe care le realizează pe câteva trasee cu ariile asociative corticale – talamus – trunchiul cerebral, sau cortexul prefrontal şi temporal – nucleul mediodorsal al talamusului-trunchiul cerebral şi, în fine, cu *nucleii bazali – nucleul mediodorsal al talamusului-cortexul asociativ*, sistemul limbic integrează informaţiile senzoriale şi cognitive, procesate cortical, cu sistemul vegetativ şi endocrin (integrate hipotalamic) sau cu activitatea motorie, substratul neuroanatomic al memoriei fiind astfel situat într-o zonă de maximă complexitate şi conectivitate a creierului. Distrugerea bilaterală a corpilor mamilari şi a unor zone din amigdală şi hipocamp este răspunzătoare de producerea sindromului amnestic Korsakov.

SISTEMELE DE MEMORIE

Sistemele de memorie au fost descrise pentru a diferenţia funcţiile diferite ale memoriei sugerate de observaţia experimentală şi clinică. Se vorbeşte de:

MEMORIA EXPLICITĂ (declarativă/semantică/episodică) (Squire, 1985) care memorează experienţa personală (evenimente episodice – Tulving, 1983), pe care o identifică cu self-ul („Am venit de la aeroport la ora 6, ...am terminat facultatea acum trei ani" etc.); depinde de lobul I medial, corpii mamilari, porţiunea medie a diencefalului – hipocamp, neocortex; acest sistem reţine rapid informaţii / fapte noi *(memorie semantică)*. Memoria temporal declarativă este mai nouă filogenetic decât cea nondeclarativă. Este controlată conştient, este mai flexibilă şi larg utilizată, fiind interconectată cu alte procese psihice, ca de exemplu gândirea, care operează cu noţiunile, cunoştinţele acumulate pe cont propriu, în cursul propriei noastre experienţe, ale acestui sistem de memorie. Această formă de memorie apare după vârsta de 3 ani.

MEMORIA IMPLICITĂ (Schachter, 1992) este o memorie *nondeclarativă*, procedurală, pentru că memorează proceduri comportamentale (mersul pe bicicletă, înotul etc.), se desfăşoară fără să o conştientizăm (este implicită), deşi acumulează şi menţine rutine din ce în ce mai numeroase şi complexe. Această memorie este reglată de multiple structuri, fiind destinată unor proceduri extrem de numeroase şi diverse: habitusurile depind de neocortex şi neostriat, fenomenul de *priming* de neocortex, cerebelul pentru comportamentele dependente de muşchii motori etc. Respectivele proceduri sunt stocate ca atare, mai încapsulat, ca succesiuni de operaţiuni, procese, ceea ce le face puţin accesibile altor procese ale memoriei sau psihismului. Este dependentă de învăţarea prin condiţionarea simplă, clasică şi nu de învăţarea asociativă şi funcţionează din primele luni de viaţă.

FORME ALE MEMORIEI EXPLICITE (declarative/semantice)

Memoria de scurtă durată/imediată (Atkinson, Shiffrin, 1968) stochează informaţia pe durate scurte (fracţiuni de secundă/secunde) şi are capacitate redusă. Este identică, după unii, cu memoria de lucru, după alţii nu, iar alţi autori susţin că sunt stări funcţionale diferite ale sistemului memoriei în general.

Memoria de lucru (atenţia de lucru) este procesul dinamic de stocare temporară şi manipulare a informaţiei în cursul *input*-ului de informaţii senzoriale care vin de la aparatul senzorial. Baddley (1986) susţine o structură a memoriei de lucru sugerată de tipurile de experimente pe care a lucrat. Astfel, el descrie o „buclă fonologică" *(phonological loop)*, dedusă din experimentele efectuate pe materialul verbal, pe care se bazează şi o „cale vizuo-spaţială" *(visuospatial sketchpad)*, rezultată din experimente mnezice cu forme spaţiale. Aceste sisteme (pe care le numeşte „sisteme sclav") sunt supuse unui control executiv, al unui centru executiv, iar informaţia este filtrată şi temporizată de un „tampon" *(buffer)* care permite penetrarea unui număr limitat de informaţii, de 7 ± 2 („numărul magic 7 plus minus 2" – Miller, 1956), idee care se pare că fusese avansată experimental, încă din secolul XIX, de către Wundt. Probele clinice şi testele psihologice de psihodiagnostic confirmă empiric

această limitare a amplitudinii de reţinere mnezică, capacitatea mnezică depinzând de numărul itemilor evocaţi, dar şi de complexitatea lor, de claritatea şi tonalitatea pronunţiei, care fac ca informaţia verbală şi conceptuală să poată fi mai eficient diferenţiată şi filtrată prin sistemele memoriei de lucru.

Memoria de lungă durată (ore, asigură continuitatea conştiinţei şi unitatea persoanei, astfel încât însumează durate mai lungi). Modelul ei experimental cel mai acceptat în prezent este cel al învăţării şi memorării prin activarea receptorilor de tip NMDA (N-methyl-d-aspartat) ai glutamatului prin *potenţarea de durată lungă* (LTP – *long-term potentiation*) (Lomo, 1966; Bliss, 1973). Modelul a pornit de la regula coincidenţei şi detecţiei (Hebb, Konorski, 1949) şi „postulatul lui Hebb", conform căruia o sinapsă care leagă doi neuroni se consolidează şi îşi creşte eficienţa dacă aceştia sunt activi concomitent *(„cells that fires together wires together")*. Acest fapt a fost confirmat prima dată la nivelul celulelor granulare hippocampice, a căror eficienţă sinaptică a fost obţinută prin stimularea unor căi monosinaptice excitatorii din această structură, fenomenul fiind denumit potenţare de durată lungă. Prezenţa LTP a fost demonstrată şi în alte zone hippocampice, dar şi în alte zone cerebrale (Morris, 1990 ş.a.), se consideră a fi de mai multe tipuri *(Hebbian LTP, non-Hebbian LTP, anti-Hebbian LTP, NMDA receptor dependent/independent, metabotropic glutamate receptor dependent)*, fiind considerat eveniment sinaptic fundamental al memoriei şi al neuroplasticităţii, în general.

Memoria se desfăşoară, în general, în două etape: memorarea (care parcurge două etape, conservarea şi reproducerea), reactualizarea (cu etapele de recunoaştere şi reproducere).

Pentru înţelegerea formelor clinice ale memoriei sunt utile aşa-numitele *legi ale memoriei:* legea disoluţiei memoriei (Delay) postulează că disoluţia ce realizează amnezia merge totdeauna de la complex la mai simplu; *legea regresiunii memoriei* (Ribot) susţine că uitarea se întinde atât de la prezent spre trecut, cât şi de la complex la mai puţin complex (deficitul mnezic este mai sever pentru informaţiile reţinute mai recent şi pentru cele mai complexe), completând-o, de fapt pe prima. Dovada că memoria este o funcţie a unui sistem (ansamblul funcţiilor psihice) este o treia „lege" a memoriei care postulează că *se reţin mai bine evenimentele intens trăite emoţional decât cele indiferente.*

Factori care modulează activitatea mnezică. În afara oricărei leziuni cerebrale, capacitatea de memorare este supusă unui număr de factori, şi anume:

- nivelul de activare a vigilenţei, atenţiei;
- motivaţia, care operează selectiv în funcţie de interesul pe care informaţii de stocat îl prezintă pentru organism;
- starea afectivă participă la această motivaţie (cât şi calitatea afectivă a informaţiei);
- repetarea învăţării, care e un factor de consolidare;

- forma şi natura informaţiei (organizare logică, date verbale, vizuale, cifrate), cu memorizare diferită în funcţie de individ;
- vârsta este un factor important, cu un maximum la 20 de ani, pentru ca apoi să scadă lent;
- agenţi farmacologici (amfetamine) stimulează memoria crescând vigilenţa.

Evocarea şi uitarea. Evocarea este un proces activ prin care gândul aduce în conştiinţa actuală informaţia de care are nevoie fie instantaneu, fie din aproape în aproape. Uitarea este şi ea un proces activ – o uitare fiziologică, pasivă, în absenţa reactivării, utilizării sau a valorii afective. Există şi o uitare activă, asemănătoare cu evocarea. Poate fi conştientă şi voluntară lăsând în afara memoriei prezente amănunte fără utilitate imediată sau e un proces involuntar şi inconştient, în care rolul afectivităţii apare ca preponderent.

TULBURĂRILE DE MEMORIE (DISMNEZIILE)

Dismneziile cantitative

HIPERMNEZIILE sunt evocări exaltate, involuntare, mai alerte, chiar tumultoase, de nestăpânit, însoţite de accelerarea proceselor gândirii sau survin în stări de excitaţie. Pot fi circumscrise la evenimente faţă de care subiectul a fost motivat afectiv. Se întâlnesc la indivizi normali (evenimente plăcute/neplăcute) şi au caracter tematic, selectiv, sau la cei cu o abilitate specială conservării mnezice. Se întâlnesc în paranoia, tulburarea paranoidă de personalitate şi privesc evenimente legate de conţinutul ideli delirante sistematizate/temelor de suspiciune care focalizează câmpul ideativ al subiectului, la oligofrenii „geniali", la care au caracter mecanic, în stările febrile, intoxicaţia cu eter, cloroform, barbiturice – narcoza cu amital (în care există o memorare paradoxală hipermnezică în pofida obnubilării conştienţei), la vasculari (embolul afectiv care constă în rememorarea bruscă, neaşteptat de pertinentă a unui eveniment trecut, intens saturat afectiv).

Viziunea panoramică retrospectivă reprezintă retrăirea unor perioade din viaţă în câteva momente (situaţii de pericol vital iminent, în epilepsia temporală).

HIPOMNEZIILE apar la indivizi normali în stările de epuizare psihică, dar şi la cei cu întârziere mintală uşoară, la involuţie, stările nevrotice, sindromul de oboseală cronică. Lapsusul este dificultatea lacunară de a evoca o noţiune, un nume etc. familiare.

AMNEZIA este pierderea abilităţii de a acumula noi informaţii (amnezia de fixare/anterogradă) sau a posibilităţii de a-şi mai reaminti informaţiile mai vechi (de

evocare/retrogradă). Amneziile au fost sistematizate după secvenţa temporală recent-trecut (Rauschburg,1921), după durată şi caracterul lor selectiv în:

Amnezia de fixare (anterogradă) este incapacitatea de a integra informaţii noi atunci când informaţiile vechi sunt păstrate. Lacuna de memorizare creşte cu timpul, cel puţin cât persistă tulburarea de fixare.

Amnezia de evocare (retrogradă) este incapacitatea de a rememora o informaţie care a fost fixată normal. Este imposibilitatea de a evoca amintiri anterioare debutului bolii, unui traumatism cranio-cerebral, în general amintiri îndepărtate.

Amnezia anterogradă-retrogradă este o amnezie mixtă, atât de fixare cât şi de evocare. Se remarcă totuşi că cele mai vechi amintiri sunt conservate cel mai mult *(legea Ribot). Amnezia lacunară* se referă la o perioadă net delimitată de timp. Apare brusc, uitarea este în contrast cu conservarea limbajului şi a capacităţii de a efectua gesturile şi actele vieţii curente, pe care nu le ţine minte. Tulburarea dispare în câteva ore lăsând o amnezie lacunară pe durata episodului. Apare după un accident ischemic tranzitor, după o criză epileptică *grand mal,* după o comoţie cerebrală, după un episod disociativ reactiv. O formă semiologică specifică intoxicaţiei alcoolice acute la alcoolicii cu o carieră lungă, la care se instalează leziuni în structurile cerebrale ale memoriei este *black-out*-ul, lacună mnestică a unui episod de intoxicaţie alcoolică acută recentă. Un fenomen psihopatologic similar este amnezia disociativă, care este o amnezie selectivă, inclusă de DSM- IVTR în categoria tulburărilor disociative şi care poate fi întâlnită ca atare, cu durate de minute-ore-zile.

Amnezii disociative. Survin în afara oricărei leziuni cerebrale şi apar după psiho-traume intense. Amneziile selective (elective, tematice, afectogene) din stările disociative apar la indivizii cu traume în copilărie (neglijare, abuz fizic, sexual), în stările acute de stres (traume intense, copleşitoare, din catastrofe naturale, agresiuni, doliu, fluctuaţiile emoţionale extreme şi intense). La indivizi cu tulburare borderline de personalitate, disociaţia este explicată, de către teoria psihanalitică, ca mecanism defensiv: splitting-ul, clivajul maniheist al imaginii lumii în „bun" şi „rău", menit a simplifica relaţia obiectuală şi a o face mai puţin anxiogenă constituie mecanismul defensiv faţă de propriul conflict intern. Disociaţia are o dimensiune permanentă, de clivaj al personalităţii, ca „defect fundamental" al acesteia (Balint), care face ca individul să aibă o slabă imagine de sine („fals self", Winnicott). Se exteriorizează clinic în momentele de descărcare afectivă şi dezinvestire pulsională, când obiectul hiperinvestit afectiv se transformă în opusul lui, din excesiv de „bun" în excesiv de „rău", când pot apărea momente disociative, urmate de amnezie afectogenă (disociativă).

Amneziile antero-/antero-retrograde după episoade psihotice (schizofrenie, manie/depresie cu factori psihotici, episoade psihotice scurte) sunt urmarea distorsiunilor memoriei (datorate stărilor afective de indiferenţă/perplexităţii predelirante/ dezorganizării delirant – halucinatorii a gândirii şi percepţiei, dar şi tulburărilor de atenţie consecutive tulburărilor cognitive din schizofrenie/tulburarea bipolară, obiectivabile prin bateriile de teste neuropsihologice). Aceste perturbări

cognitive perturbă memoria de lucru şi memorarea, sugerând uneori stări demenţiale. Această realitate a fost recunoscută de autorii clasici (Morel, 1853; Kraepelin, 1896) pentru care schizofrenia era *dementia praecox*, sau H. Ey (1963), care considera că 25% dintre pacienţii cu schizofrenie suferă şi de oligofrenie.

Selectivitatea tulburărilor de memorie sugerează existenţa unor funcţii cerebrale distincte de cele care susţin percepţia, atenţia, cogniţia, memoria de lucru, înţelegerea şi producerea limbajului, raţionamentele, abilităţile sociale, personalitatea, de fiecare dintre acestea sau de toate, sau posibilitatea disocierii temporare a memoriei de ansamblul funcţional psihic, de vreme ce admitem, de exemplu, tulburarea disociativă de conştiinţă, cu formele ei clinice sau, cu atât mai mult, tulburarea disociativă de personalitate. Neurofiziologia memoriei este de mare complexitate încât este posibil ca circumstanţe diferite să producă discontinuităţi diferite, tranzitorii, care să genereze astfel de tulburări clinice.

Dismnezii calitative (paramnezii)

Aceste tulburări sunt amintiri deformate, false, neconcordante cu realitatea sub aspectul desfăşurării cronologice datorită perturbării sintezei mnestice longitudinale, a fixării corecte a secvenţelor temporare din propria istorie a subiectului.

TULBURĂRILE SINTEZEI MNEZICE IMEDIATE se mai numesc „iluzii de memorie" întrucât subiectul nu recunoaşte corect relaţia sa cu un anumit conţinut mnestic care îi aparţine.

Falsa recunoaştere este o iluzie mnestică întrucât nu recunoaşte ceea ce cunoaşte (tulburare a fazei de recunoaştere a memoriei), dar crede că recunoaşte ceea ce, de fapt, nu cunoaşte. Se manifestă ca fenomen „deja" *(déjà vu, -vécu, -pensé ,-entendu)* sau – mai rar întâlnit – fenomenul *„jamais"* (falsa nerecunoaştere). Poate privi persoane (identificate eronat), evenimente, propria stare afectivă trăită anterior etc. Apare în stări de surmenaj, obnubilare a conştienţei, manie, schizofrenie, stări confuzionale, sindrom Korsakov, demenţe, în sindromul de depersonalizare şi derealizare din patologia lobului temporal (stările secundare din epilepsia temporală şi genuină).

Criptomnezia (criptamnezia) este un „plagiat involuntar" întrucât subiectul îşi atribuie involuntar materiale mnezice (citite, auzite etc.) şi apare în demenţe, paranoia. Se întâlneşte uneori şi situaţia inversă, de înstrăinare a amintirilor (în aceleaşi situaţii clinice).

TULBURĂRILE REMEMORĂRII TRECUTULUI

Sunt falsificări retrospective ale memoriei de evocare care constau în distorsionarea unor amintiri ca urmare a „filtrării" lor defectuoase în momentul examinării

bolnavului. Funcţia de reactualizare a memoriei poate fi perturbată de deteriorarea psiho-organică sau de o stare tensionată afectiv-emoţional.

Confabulaţiile („halucinaţii de memorie") reprezintă imposibilitatea de a deosebi realul de imaginar, astfel încât bolnavul se află lângă adevăr, dar şi lângă minciună (fără să spună adevărul, bolnavul nici nu minte, pentru că nu ştie că minte). El reproduce acţiuni posibile plasându-le în realitatea sa trecută cu convingerea că ceea ce spune este pe deplin real. S-au descris forme mnestice, fantastice, onirice, după aspectul conţinutului confabulat.

Pseudoreminiscenţele reprezintă nerecunoaşterea timpului, chiar spaţiului, în care s-a produs o acţiune reală, astfel că bolnavul poate reproduce evenimente reale din trecutul său crezând că sunt reale. Aceste două simptome sunt caracteristice sindromului amnestic Korsakov.

Ecmnezia este confundarea trecutului cu prezentul, confuzie care cuprinde întreaga existenţă a bolnavului. Este o formă particulară de confabulaţie întâlnită în demenţe (forma presbiofrenică descrisă de autorii clasici).

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A TULBURĂRILOR DE MEMORIE

Clasificarea etiologică a tulburărilor de memorie este mai relevantă din punct de vedere diagnostic şi terapeutic.

Tulburări organice de memorie

a) în *epilepsia temporală/alte disfuncţii de lob temporal* (*déjà/jamais vu*, vizlunea panoramică);

b) după *leziuni cerebrale toxice/traumatice/cerebrovasculare/degenerative* (hipomnezii, amnezii anterograde/antero-retrograde, care pot fi urmate sau chiar precedate de fenomene de *perseverare*, primul semn de suferinţă psiho-organică a creierului, considerat singurul semn patognomonic din semiologia psihiatrică);

c) în *schizofrenie* (amnezii antero/antero-retrograde şi diminuarea memoriei de lucru, evidenţiată de bateriile de teste neuro-psihologice, pot apărea la debutul clinic al bolii, chiar înaintea acestuia, dar sunt mai evidente la pacienţii cu forme cronice de schizofrenie şi uneori în contradicţie cu performanţa intelectuală, minimal afectată);

d) după *terapie electroconvulsivantă* (amnezii anterograde pentru primele ore de după şedinţa de TEC, amnezii retrograde pentru evenimentele precedând imediat şedinţa respectivă, care pot fi definitive; în general tulburările se remit în timp şi sunt mai reduse în TEC cu aplicarea unilaterală a electrozilor).

Tulburări psihogene/afectogene de memorie

Amneziile selective (elective, tematice, afectogene) din stările disociative.

Gândirea

Este funcţia centrală a vieţii psihice prin care se deosebeşte esenţialul de fenomenal pe baza experienţei şi a prelucrării informaţiilor. Este o activitate psihică conştientă care tratează elementele furnizate de cunoaştere, memorie, percepţie şi imaginaţie, combinând idei şi formând raţionamente şi judecăţi. Gândirea raţională „normală" se dirijează spre concluzii sau judecăţi care corespund consensului majorităţii indivizilor la noţiunea de „realitate". Gândirea se exprimă prin limbaj şi se elaborează sprijinindu-se pe cuvinte.

OPERAŢIILE GÂNDIRII

Analiza este operaţia de desfacere, separare mentală a fenomenelor în părţile lor componente, de diferenţiere a însuşirilor sale.

Sinteza, opusă analizei, realizează asamblarea mentală a însuşirilor esenţiale şi particulare ale obiectelor şi fenomenelor într-un tot unitar.

Comparaţia evidenţiază asemănările şi deosebirile dintre obiectele şi fenomenele analizate; este suportul operaţiilor de analiză şi sinteză, acestea realizându-se pe baza evaluării, după un anumit criteriu, a asemănării şi deosebirii obiectelor şi fenomenelor (deci prin comparaţie).

Abstractizarea desprinde anumite laturi sau însuşiri ale obiectelor sau fenomenelor, ignorând concomitent (făcând abstracţie) celelalte însuşiri. Alegând acel element esenţial din întreg, abstractizarea coboară spre analiză (cu care se înrudeşte) şi de aici spre concret, întreţinând unitatea şi continuitatea cunoaşterii senzoriale şi logice.

Concretizarea este opusul abstractizării, parcurge calea inversă de la abstract la concret, obiecte sau fenomene în toată varietatea trăsăturilor sale caracteristice; se apropie de experienţa senzorială, furnizându-ne exemple spre ilustrarea generalului.

Generalizarea este operaţia opusă concretizării, de ridicare de la reflectarea unui obiect la o categorie de obiecte sau fenomene pe baza unor elemente comune şi esenţiale. Se efectuează la diverse niveluri de generalitate, putând cuprinde grupe mai mari sau mai mici de obiecte sau fenomene ce au o trăsătură comună.

Operaţiile gândirii fixează abstractul şi generalul prin cuvânt, care are rol **cognitiv** (de achiziţie şi depozitare a informaţiei) şi **reglator** (de vehiculare informaţională) în cadrul desfăşurării acţiunii mentale. Se realizează astfel **noţiunea** (concept ce cristalizează însuşirile comune şi esenţiale ale obiectelor, fenomenelor din cadrul experienţei perceptive). Noţiunea e legată de cuvânt, dar nu se identifică cu el, putând fi exprimată prin cuvinte variate în cadrul aceleiaşi limbi. Noţiunile în forma lor dată de logică există sub aspect potenţial, reflectând lucruri şi fenomene ca şi când ar fi izolate, existând în sine şi pentru sine. În realitate ele există într-o corelaţie activă, alcătuind **judecăţi** (reunirea noţiunilor, care oglindeşte raporturile existente între obiecte şi fenomene). Judecata este o categorie a gândirii ce stabileşte raporturi între noţiuni. Mai multe judecăţi alcătuiesc un **raţionament**, care deşi stabileşte tot raporturi se deosebeşte de judecată prin structura şi funcţia sa logică. Dacă judecata se dezvoltă pe baza experienţei, ducând la descoperirea adevărului, prin raţionament, cunoaşterea avansează fără să fie legată nemijlocit de experienţă, ci numai prin operarea cu judecăţi. **Înţelegerea** este activitatea cognitivă ce descoperă relaţiile dintre fenomene prin cuprinderea mentală şi stăpânirea cunoştinţelor, faptelor, fenomenelor respective. Este un proces activ de construcţie mentală a unui fapt sau situaţii. Iniţial intuitivă, nemijlocită, operând în special cu imagini şi reprezentări, ea devine ulterior mijlocită, bazându-se pe noţiuni şi relaţiile dintre obiecte şi fenomene. **Asociaţiile** sunt legăturile temporare dintre noţiuni şi ideile în permanentă desfăşurare.

PSIHOPATOLOGIA GÂNDIRII

Ne vom ocupa de tulburările de ritm şi coerenţă (cantitative), tulburările de conţinut (calitative) şi de tulburările comunicării verbale (a expresiei verbale şi grafice a gândirii).

Tulburări de ritm şi coerenţă (cantitative)

TAHIPSIHIA

Tahipsia este accelerarea ritmului ideativ (fuga de idei). Asociază labilitatea atenţiei şi exacerbarea evocărilor. Forma extremă este incoerenţa ideativă, care poate surveni şi prin pierderea legăturilor logice dintre idei (în schizofrenie, demenţe).

Apare în: sindromul maniacal, schizofrenie (agitaţie, excitaţie psihomotorie), paralizia generală progresivă (excitaţie psihomotorie la debut), intoxicaţii uşoare, beţie acută, starea de surmenaj, de epuizare.

Mentismul (descris şi ca hipermnezie) este o formă particulară a accelerării ritmului ideativ caracterizată prin desfăşurarea rapidă, incoercibilă, automată, tu-

multoasă a reprezentărilor (motiv pentru care poate fi considerată la fel de bine tulburare de memorie) şi a ideilor (caracteristică automatismului mintal) faţă de care bolnavii au critică şi încearcă să o stăpânească, fără să reuşească.

Apare în cazuri de oboseală, tensiune nervoasă, intoxicaţii uşoare (cafeină, alcool, tutun, psihotone, psihodisleptice), automatismul mintal (sindromul de influenţă exterioară, sindromul xenopatic) din schizofrenie.

Incoerenţa gândirii este forma extremă a pierderii legăturii logice dintre idei. În forma sa extremă ia aspectul uneia dintre următoarele:

– *salata de cuvinte* este un amestec lipsit total de conţinut logic şi inteligibilitate;

– *jargonofazia* sugerează o limbă proprie a pacientului, datorită incoerenţei extreme;

– *verbigeraţia* (lat. *verbigerare* – a trăncăni, a sporovăi) este o ataxie a limbajului (repetarea stereotipă a aceloraşi propoziţii, cuvinte, lipsite de înţeles); uneori se manifestă o oarecare tendinţă la rimă.

Incoerenţa apare în schizofrenie, demenţe avansate, tulburări de conştiinţă.

BRADIPSIHIA

Apare în: epuizare fizică şi psihică, convalescenţă după boli somatice, toxice, infecţioase (forme grave de bradipsihie în boala Parkinson, encefalite, intoxicaţia cu CO, schizofrenie, depresie, melancolie, oligofrenie).

Se poate manifesta ca lentoare ideativă *(bradilalia)* cu formele sale:

– *vâscozitatea psihică* (scăderea fluidităţii verbale).

– *barajul ideativ* este o oprire intempestivă a fluxului ideativ. Se explică prin apariţia unor halucinaţii sau forţe xenopatice (sau rămâne incomprehensibil).

Manierismul constă în sublinierea exagerată a unor amănunte nesemnificative în contextul unei gândiri ridicol de solemne. Se poate însoţi de mimică şi gesturi manieriste.

Vorbirea circumstanţială este expresia *gândirii circumstanţiale* (tulburare formală de gândire) şi constă în sublinierea unor detalii-digresiuni care scad şi întârzie semnificativ comunicarea. Apare la TP obsesiv-compulsivă, tulburarea obsesiv-compulsivă, debutul schizofreniei.

Sărăcirea ideativă este o scădere a productivităţii ideilor, fiind în fond tot o încetinire a ritmului ideativ. Ideile devin tot mai concentrice, cu un sistem de referinţă tot mai redus, monotematice chiar. Apare în: schizofrenie, depresie, tulburări de conştiinţă, surmenaj.

ANIDEAŢIA

Anideaţia este dispariţia fluxului ideativ în timpul comelor. Nu trebuie confundată cu barajul ideativ (în care există un conţinut ideativ, dar care rămâne necunoscut celor din jur); se întâlneşte şi sub forma: deambulaţiei anideice (în demenţe, idioţie), automatismului anideic (epilepsie).

Tulburări de conţinut al gândirii (calitative)

IDEEA OBSEDANTĂ/OBSESIVĂ

Ideea obsedantă/obsesivă este o idee dominantă care asediază gândirea, irupe şi se impune conştiinţei deşi e în dezacord cu ea. Ea este străină, contradictorie situaţiei şi personalităţii bolnavului, care îi recunoaşte caracterul parazitar, patologic, luptă pentru înlăturarea ei, dar nu reuşeşte. Conştiinţa pe care o are bolnavul despre caracterul patologic al obsesiei o diferenţiază de ideea delirantă. Bolnavul ştie că fenomenul emană din propria viaţă psihică, ceea ce îl deosebeşte de automatismul mintal şi fenomenele de influenţă exterioară. Aceste idei se însoţesc de anxietate.

Ideile obsesive sunt idei patologice, parazitare, care asediază gândirea pacientului, în pofida dorinţei sale de a li se opune şi care, datorită păstrării caracterului critic, sunt însoţite de un mare grad de anxietate. Temele obsesive cele mai frecvente sunt cele legate de contaminarea cu substanţe murdare, de preocupări sexuale, religioase, de a prejudicia /nedreptăţi pe alţii, de a-i leza pe alţii etc. Se întâlnesc cel mai frecvent în tulburarea obsesivo-compulsivă, dar şi în alte entităţi psihiatrice (depresii, debutul schizofreniei).

Apar în: tulburarea obsesiv-compulsivă, depresii, schizofrenie la debut (uneori).

Clinic obsesia îmbracă mai multe forme:

Idei (obsesii ideative, idei obsesive), îndoieli obsesive (ex. a încuiat uşa?), *amintiri, reprezentări obsesive, fobii (obsesii fobice), tendinţe impulsive (obsesii impulsive), compulsii* (sunt de obicei strâns legate de idei obsesive de contrast), *acţiuni obsesive (ritualuri, ceremonialuri).*

IDEEA PREVALENTĂ

Ideea prevalentă imprimă energie, chiar fanatizează subiectul. Psihopatologii germani descriu „paranoia de luptă" *(Kampfparanoia)* în care ideea prevalentă este nucleul psihopatologic al tulburării. Ideea prevalentă este rigidă, imprimă întregii personalităţi un „caracter" de obicei „urât" (avar, intrigant, ambiţios, dogmatic, rasist etc.). Este o idee dominantă hipertrofiată, ceea ce îi imprimă caracterul patologic. Este concordantă cu sistemul ideativ al insului (care nu-i poate sesiza caracterul patologic). Are tendinţă la dezvoltare şi la înglobarea evenimentelor şi persoanelor din jur; potenţialitate delirantă, putându-se transforma treptat în ideee delirantă. Se întâlneşte în: stări postonirice, epilepsie, alcoolism, toate stările predelirante.

IDEEA DELIRANTĂ

Ideea delirantă (Wahn, delusion): se exprimă limpede, evoluând pe fond de claritate a conştiinţei. Mecanismele delirului pot fi unice sau multiple, în legătură cu fenomene perceptuale, ca iluziile sau halucinaţiile, sau cu fenomene ideative (intuiţii, situaţii imaginate şi interpretări). Caracteristicile ideii delirante (K. Jaspers):

- *Convingerea delirantă (certitudinea)* – ideea reflectă realitatea în mod deformat şi pune stăpânire pe conştiinţa individului;
- *Incorigibilitatea (neinfluenţabilitatea)* – ideea se menţine în ciuda contradicţiei evidente cu realitatea;
- *Lipsa motivaţiei convingerilor delirante şi a atitudinii critice faţă de ele (imposibilitatea conţinutului)* – ideea nu corespunde realităţii, cu care se află în certă contradicţie;
- *Comportamentul delirant* – ideea schimbă comportamentul în concordanţă cu conţinutul delirant.

CLASIFICAREA IDEILOR DELIRANTE în funcţie de conţinutul tematic:

Idei delirante expansive: mărire, bogăţie (grandoare), invenţie (grandoarea şi invenţia – în manie, schizofrenie, paranoia), reformă, filiaţie, erotomanice, mistice (religioase);

Idei delirante depresive: persecuţie, revendicare, gelozie, transformare şi posesiune (delir metabolic sau zoontropic), relaţie (atitudinile, comportamentul, discursul celorlalţi fac referire la el), autoacuzare şi vinovăţie, hipocondriace (boală, defect fizic), prejudiciu, negaţie (sd. Cotard – demenţe avansate, de obicei luetice, melancolie delirantă în special de involuţie, mai rar în stările confuzionale de origine infecţioasă. *Sindromul Cotard* – idei delirante depresive (melancoliforme) de enormitate (negaţia lumii, corpului, organelor, morţii) + imortalitate + negaţie. Este rareori complet în depresia psihotică (cel mai des sunt ideile de negaţie a existenţei unor organe).

Idei delirante mixte (combinate) – evoluează pe fondul unei tonalităţi afective ambigue.

a. *Idei de interpretare* (deşi aspectul interpretativ rămâne o caracteristică a tuturor ideilor delirante), în care mecanismul delirant e interpretarea, care e orientată asupra evenimentelor exogene şi endogene (*exogene* – analizează excesiv datele furnizate de propriile simţuri, realizând prin intuiţie imediată o inferenţă de la o percepţie exactă la o concepţie delirantă (interpretarea sau percepţia delirantă, fenomen cu 2 verigi descris de Kurt Schneider şi inclus de Jaspers ca formă a delirului primar) şi *endogene* – analizează evenimentele lumii sale interioare, materialul interpretărilor fiind oferit de propria sa producţie ideativă, conţinutul visurilor şi senzaţiilor sale corporale. Acest material „endogen" este prelucrat prin aceleaşi mecanisme interpretative cu 2 verigi). După *Clérambault*, ideile delirante pasionale (gelozie, erotomanie) se dezvoltă în lanţ pornind de la o verigă princeps şi realizând un sector delirant al vieţii psihice; ideile delirante de interpretare se dezvoltă în reţea (percepţiile iluzorii, prin raţionamente, supoziţii, prin interpretări succesive duc la o reţea difuză ce cuprinde în ochiurile sale noi aspecte ale realităţii). Ey arată că mecanismul de mai sus se produce numai în fazele iniţiale ale construcţiei delirante,

apoi când delirul se structurează, bolnavul are „revelaţia" adevărului său – delirant firește – descoperit şi demonstrat până la evidenţă.

Delirurile pasionale şi de revendicare (ca formă de tulburare delirantă / paranoia) sunt astfel de idei delirante de interpretare. *Sérieux* defineşte interpretarea delirantă ca un raţionament fals ce pleacă de la un fapt exact, o percepţie reală ce capătă, prin asociaţiile realizate de pacient, o semnificaţie personală pentru pacient printr-un joc inductiv / deductiv greşit. În dezvoltarea în reţea orice eveniment poate fi adăugat sistemului, totul capătă o explicaţie, deci se adaugă noi interpretări care se însoţesc de o convingere absolută.

b. *Idei de influenţă* – alte variante ale delirului de interpretare

c. *Idei metafizice* – caută elucidarea originii vieţii, sufletului, reîncarnării, metempsihozei

Ideile delirante pot fi *deschise* (pacientul le exprimă direct, la prima abordare la interviu) şi *încapsulate* (închis, ascuns, disimulat).

O formă particulară este *autismul* – interiorizarea patologică a gândirii delirante care îl face pe schizofren să se retragă în lumea sa proprie, să piardă contactul cu realitatea. Autismul este de obicei sărăcit în conţinutul său delirant, apărând mai târziu în evoluţia psihozei schizofrenice.

Alogia este pierderea legăturilor logice ale gândirii (apare în schizofrenie).

Tulburările comunicării verbale (ale expresiei verbale şi grafice ale gândirii)

Tulburările de limbaj / vorbire sunt consecutive tulburării de gândire pe care, de altfel le şi exprimă, exteriorizează.

Forme:

– dislogii;
– disfazii;
– dislalii.

DISLOGIILE

Dislogiile sunt tulburări mentale ale limbajului, consecutive modificărilor de formă şi conţinut ale gândirii, evoluând fără modificări ale funcţiei limbajului şi aparatului logomotor.

TULBURĂRI DE FORMĂ ALE ACTIVITĂŢII VERBALE (dislogii de formă)

➢ *Tulburări de intensitate, înălţime, timbru* – exprimă tonalitatea afectivă. Când e ezitantă, eventual şi incoerentă, exprimă anxietate, dezorientare. Dispariţia intonaţiei armonioase, normale a discursului se numeşte aprosodie.

➢ *Hiperactivitatea verbală:*
- Hiperactivitatea simplă poate lua forma *bavardajului* (creşterea cantitativă a limbajului, care devine redundant) din deteriorările involutive, senile, isterie, stări anxioase (are rol disimulator al unei insecurităţi profunde şi rol compensator).
- Accelerarea propriu-zisă sau *tahifemia* (creşterea debitului verbal şi a ritmului şi datorită tahipsihiei).
- *Logoreea* este uşor sesizabilă şi apare în contextul unei stări de agitaţie mai mult sau mai puţin accentuată. Constă în creşterea ritmului verbal şi a fluenţei vorbirii până la pierderea sensului discursului bolnavului, care devine incoerent (salata de cuvinte).

Apar în:
- stări psihotice (faza maniacală a psihozei afective bipolare, schizofrenia paranoidă în faza de stare, alte stări psihotice);
- stadiul iniţial al intoxicaţiei etanolice;
- intoxicaţia acută cu alte droguri.

➢ *Hipoactivitatea verbală*
- *Bradifemia sau vorbirea laconică sau sărăcirea vorbirii* (diminuarea vorbirii spontane, cu răspunsuri scurte, neelaborate, care evită să aducă informaţii suplimentare limitând comunicarea; apare în stări afective negative din depresii, schizofrenie, în tulburări organice).
- *Negativism verbal* (schizofrenia catatonică).
- *Barajul vorbirii şi al gândirii* constă în întreruperea bruscă a fluxului verbal, urmată de o perioadă variabilă de absenţă a emisiunii ideative şi verbale, după care pacientul îşi poate relua discursul, dar fără legătură ideativă cu conţinutul anterior apariţiei barajului, conţinut pe care nici nu şi-l reaminteşte. Apare în schizofrenie.

Afonia este un termen cuprinzător, care se referă la „pierderea vocii" parţială/totală prin cauze organice (leziuni laringiene, de nerv recurent după intervenţii tiroidiene, centrale – când poartă numele de afazie) sau psihice („funcţionale") ca în tulburarea de conversiune, unde poate fi „stigmat" de tip isteric.

Musitaţia este vorbirea în şoaptă, inteligibilă, întâlnit în special la schizofreni.

Mutacismul este un mutism deliberat, voluntar (la simulanţi, la tineri normali ca reacţie de protest, la oligofreni, demenţi, psihopaţi tot ca reacţie de opoziţie).

Mutismul este dispariţia limbajului. Se descriu:

– mutismul akinetic (tulburare de conştiinţă + pierderea vorbirii şi motricităţii, aşa-numitul sindrom locked-in) – apare în leziuni de corp calos, pontine bilaterale SRAA, reacţii acute de şoc, tumori;

– mutismul absolut (afemia, anartria) – schizofrenia catatonică;

– mutismul selectiv, care apare la copii sub 5 ani, în anumite contexte sociale, durează cel puţin o lună, copilul vorbind normal în afara acelei situaţii;

– mutismul discontinuu (semimutism) care se întâlneşte în negativism, idei delirante, stări stuporoase, simulare.

De obicei clinicienii înţeleg prin mutism stare de stupor, care conţine şi mutismul şi care este o tulburare de conştiinţă.

Tangenţialitatea este vorbirea digresivă, care reduce comunicarea sau o face irelevantă pentru că ocultează ideea principală (schizofrenie, simulare, tulburarea factice).

Vorbirea supraelaborată, digresivă, circumstanţială (manieristă) - vorbeşte mult, comunică puţin datorită supraelaborării discursului prin formule introductive, de politeţe, paranteze, conjuncţii, remarci banale etc. Se întâlneşte în debutul schizofreniei, în intoxicaţiile uşoare, în stări confuzionale.

Vorbirea stereotipă constă în repetarea nejustificată a unor porţiuni de fraze, expresii, care nu comunică nimic.

Solilocvia (criptolalia) – pacientul vorbeşte singur, fără intenţia comunicării şi dacă e ascultat şi dacă nu (schizofrenie).

Ecolalia (asociată ecomimiei, ecopraxiei) constă în repetarea cuvintelor interlocutorului (în schizofrenia catatonică, demenţe).

Fenomenele de *perseverare* (a vorbirii, a mişcărilor) sunt fenomene de „auto-intoxicare" cu cuvinte, mişcări, ca o consecinţă a repetării inutile a operaţiilor mentale care le generează, repetare care are loc dincolo de scopul iniţial (de a comunica ceva prin cuvinte sau gesturi). Apar în tulburările organice ale sistemului nervos central (demenţe) sub forma *palilaliei* (repetarea unui cuvânt cu frecvenţă crescândă) sau *logocloniei* (repetarea ultimei silabe din ultimul cuvânt (simptom caracteristic fazei de stare a demenţei Alzheimer). Perseverarea este probabil unul din puţinele simptome patognomonice din semiologia psihiatrică (dacă nu singurul!), fiind primul simptom care sugerează suferinţa organică cerebrală, indiferent de etiologie. Acest fapt este ilustrat de perseverarea (palilalie, sau repetarea chiar a unei idei, în mod insistent, care semnifică blocajul fluxului ideativ) din intoxicaţiile acute incipiente (alcool, hipnotice, sedative etc.), când încă nu apare dizartria, sau dispraxia.

TULBURĂRI (DISLOGII) DE CONŢINUT (ALE FUNCŢIEI SEMANTICE, LINGVISTICE) ALE LIMBAJULUI

Se produce alterarea sensului cuvintelor, ce apar ca trunchiate, modificate, fuzionate, rezultate prin inversarea fonemelor sau prin accepţiunea particulară, proprie, inedită, diferită de cea comună, pe care o conferă bolnavul cuvintelor sale. Aceste modificări sunt datorate scindării unităţii psihismului, deteriorării cognitive, nedezvoltării cognitive, alunecării delirante – care exprimă tendinţa bolnavului de a ermetiza, obscuriza limbajul, ori de a-i descoperi sensuri noi.

La nivelul cuvintelor:

– *paralogismul* este atribuirea unui sens particular unui cuvânt oarecare (schizofrenie);

– *neologisme active* (cuvinte inventate – în schizofrenie – cu scopul de a transmite o informaţie specifică), *pasive* (apar întâmplător, nu au o semnificaţie simbolică, se formează prin asonanţă, fuzionare, contaminare) – *glosolalie* – *neologisme abundente,* accentul unei limbi străine, limbajul deviind de la sensul şi funcţia sa, luând aspect automat, bizar, incomprehensibil;

– *jargonofazia* – numeroase neologisme, ca şi când ar folosi o limbă nouă, creată de el, un jargon propriu.

La nivelul frazei:

– *dispersia semantică:* - *paragramatism* (fraze cu expresii bizare, neoformaţii verbale ce pornesc de la rădăcini corecte); - *embololalia (embolofazia)* constă în cuvinte străine de sensul general al frazei, ce apar inserate în mod repetat; - *schizofazia* (descrisă de E. Bleuler) constă în cuvinte asociate întâmplător ducând la o disociere a limbajului (schizofrenie cronică, defectuală); - *agramatisme* (propoziţii fără prepoziţii, conjuncţii, articole, limbajul fiind telegrafic, format din verbe şi substantive), apare în intoxicaţii, confuzie, stări maniacale, hipomaniacale;

– disoluţia semantică – este ultimul stadiu al deteriorării conţinutului semantic al limbajului, în care între semnificat şi semnificant nu mai există nici o legătură. Limbajul şi-a pierdut funcţia sa de comunicare, devenind o simplă activitate logomotorie, cu aparenţă automatică sau ludică.

DISFAZII

Sunt tulburări ale comunicării prin neînţelegerea cuvântului vorbit/scris. Apar în leziuni cerebrale circumscrise, unilaterale. Afazia reprezintă ansamblul tulburărilor de comunicare prin intermediul vorbirii, scrisului, semnelor ca urmare a afectării unor funcţii ale creierului. Substratul poate fi interpretat ca o pierdere a memoriei semnelor şi mijloacelor prin care se realizează comunicarea. Se descriu:

– perseverarea (intoxicaţia prin cuvânt) este repetarea unor cuvinte în desfăşurarea discursului (semn precoce al organicităţii cerebrale în deteriorările psihoorganice, în beţia acută, demenţe).

– parafazia (deformarea cuvintelor, înlocuirea cuvântului potrivit cu altul nepotrivit, probabil datorită amneziei verbale) apare în stările predemenţiale, demenţe.

– afazia receptivă (senzorială) Wernicke este incapacitatea de a înţelege vorbirea celorlalţi prin imposibilitatea de a înţelege sensul cuvintelor. Pacientul vorbeşte fluent spontan, dar fără sens, chiar incoerent.

– afazia expresivă (motorie) Broca este tulburarea vorbirii în care înţelegerea este păstrată, dar abilitatea de a vorbi este grav afectată. Bolnavul vorbeşte cu mare efort, dar nu reuşeşte să se facă pe deplin înţeles.

– amnezia verbală (afazia amnestică) este uitarea substantivelor; poate fi singurul simptom al afaziei receptive Wernicke, sau o formă incipientă a acesteia. Apare în demenţa Alzheimer, deteriorarea post-stroke, demenţe în general.

– anomia este o formă de afazie în care pacientul nu poate denumi obiectele, deşi păstrează posibilitatea de le reacunoaşte sau utiliza.

– alexia (cecitatea verbală) este neînţelegerea limbajului scris, care însoţeşte afazia.

– aprozodia este tulburarea intonaţiei, inflexiunilor vocii şi vorbirii, care au – în mod normal – rolul de a comunica starea afectivă a vorbitorului; de aceea dispariţia ei diminuează supleţea şi bogăţia comunicării. Prozodia executivă se testează solicitând pacientul să pronunţe o frază în diferite contexte afective (veselie, tristeţe, disperare etc.), iar cea receptivă cerându-i să numească starea afectivă a examinatorului care îi reproduce acelaşi tip de stimuli; prima este afectată în leziunile cortexului prefrontal drept, a doua în leziuni postero-superioare de lob temporal drept (echivalent, în emisfera nedominantă, al ariei receptive a limbajului, aria Wernicke temporo-parietală stângă).

DISLALII

Sunt tulburări de articulare (pronunţare) datorate modificărilor aparatului logomotor: - rotacismul (dislalia pentru „r"); - sigmatismul (pentru „s", „z", „ţ" şi a combinaţiilor lor); - balbismul (clonic, tonic, tonico-clonic) este bâlbâiala care apare şi în logonevroză, afecţiune nevrotică anxioasă; - logofobia apare ca urmare a dificultăţii (balbismului) de comunicare prin vorbire, subiectul evitând să mai vorbească.

TULBURĂRILE EXPRESIEI GRAFICE

Aceste tulburări constau în graforee sau grafomanie (demenţe, paranoia, schizofrenie, manie), care pot uneori însoţi logoreea, sau tulburări morfologice ale scrisului la schizofreni: grifonaj (scrisul devine diform, este o mâzgălitură), scris în ghirlandă, suprapus, în oglindă, neografisme, paragrafisme, ermetismul grafic (semn, simboluri inteligibile).

Semiologia afectivităţii

Proces psihic care reflectă raportul între trebuinţe (conţinutul afectivităţii) şi obiectele, fiinţele sau fenomenele lumii.

Se exprimă prin:

1. *Stări afective elementare* (starea de afect) – starea de afect e o puternică încărcătură emoţională; are debut brusc şi furtunos şi participare neurovegetativă, însoţită – în condiţii patologice – de îngustarea câmpului conştiinţei.

2. *Emoţii* – manifestare spontană, scurtă sau lungă, de mai mică intensitate ca starea de afect, ceea ce permite aprecierea lor logică de către subiect.

3. *Dispoziţia* – stare afectivă generală, de fond, de mică intensitate, reflectând starea de moment, rezultanta tuturor impulsurilor extero-interoceptive, proprioceptive, conştientizate doar parţial.

4. *Sentimentele* – stare afectivă de mai lungă durată, mai intensă, implicând şi o participare a proceselor de motivaţie specifice omului.

5. *Pasiuni* – modificare intensă de lungă durată a dispoziţiei, cu participare afectivă şi cognitivă stabilă, ce îi dau valoarea unei dominante voliţionale.

MODIFICĂRI PATOLOGICE (DISTIMII)

Tulburări cantitative

HIPERTIMIA

– negativă (depresia, anxietatea);
– pozitivă (euforia).

Hipertimia negativă

Depresia (hipertimia negativă) este o trăire intensă a unei dureri morale, a inutilităţii, devalorizării, pe fondul unei dispoziţii deprimate, ideaţie lentă, inhibiţie motorie sau nelinişte anxioasă, mimica şi pantomimica concordante, comisuri coborâte, omega, pleoape, cap încovoiat, braţe inerte. Apare în sindroame nevrotice din boli somatice, PMD. Dispoziţia depresivă (depresia) constă în diminuarea patologică a pragului dispoziţional, fapt resimţit de pacient ca o stare de neputinţă, lipsa oricărei plăceri faţă de activităţi altă dată agreabile (anhedonia), dispariţia în consecinţă a „chefului" de viaţă, pierderea capacităţii de a mai funcţiona profesional, de a mai comunica cu persoanele cele mai apropiate. Trebuie diferenţiată de tristeţea normală, mult mai puţin intensă, lipsită practic de consecinţe în viaţa de zi cu zi a individului, care o percepe ca atare, opunându-i-se şi depăşind-o în plan relaţional şi funcţional. Depresia de doliu, după moartea unei persoane semnificative emoţional pentru individ, este normală, chiar dacă are, în fapt, intensitatea depresiei patologice, cu condiţia să se remită spontan în timp (limita maximă fiind de 3 luni).

Anxietatea este teama fără obiect, iraţională, teamă difuză, nelinişte psihică şi motorie, răsunet vegetativ, iminenţă de pericol; pot apărea pe acest fond obsesii şi fobii. Anxietatea e desprinsă de concret şi e proiectată în viitor. Apare în nevroze, psihopatia psihastenică, tulburarea depresivă, melancolia anxioasă, sevrajul toxicomanilor, debutul psihozelor, afecţiuni endocrine – hipertiroidie, hipotiroidie etc. Anxietatea este teama anticipată, fără un obiect sau o situaţie concrete, resimţită subiectiv ca o aprehensiune, tensiune sau stare de disconfort legate de o ameninţare

necunoscută care ar putea proveni din interiorul / exteriorul corpului. Bolnavul anxios poate fi recunoscut după starea de tensiune, care se exteriorizează prin neliniște psiho-motorie, tensiune / încordare musculară, transpirație, privire mai mult sau mai puțin fixă, cu pupilele dilatate, sprâncenele ridicate, oftat.

Anxietatea poate fi de mai multe tipuri:

– *anxietatea liber flotantă (generalizată),* care nu se focalizează, invadează existența cotidiană a bolnavului;

– *atacul de panică,* în care anxietatea este acută, critică, intensă, episodică, apărând sub forma de „crize" (atacuri) însoțite de multiple simptome somatice (transpirații, palpitații, tahicardie, poliurie, respirație precipitată etc.;

– *anxietatea focalizată (fobică)* pe un obiect / situație pe care pacientul începe să le evite pentru a evita totodată anxietatea irațională care le însoțește. De aceea, fobia este considerată mai mult o tulburare de conținut a gândirii.

Fobia – teamă patologică, obsesivă, de intensitate disproporționată, față de un obiect, acțiune, ființă. Apare ca o reacție exacerbată față de stimuli inofensivi, care nu suferă procesul normal de estompare prin obișnuire, ci, dimpotrivă, devine din ce în ce mai pregnantă prin întărirea consecutivă contactului cu obiectul / situația fobică. Fobia poate fi explicată / raționalizată și scapă controlului voluntar. Se întâlnește mai frecvent la adolescenți și adulții tineri sub forma fobiilor simple (agorafobia, zoofobia, claustrofobia etc.) care pot complica alte tablouri anxioase (atacul de panică cu agorafobie) sau a fobiei (anxietății) sociale. În fața acestor stări de teamă paroxistică se constituie uneori conduite de apărare – conduita de evitare, găsirea unui truc / diferite stratageme securizante.

În funcție de complexitatea tematicii fobice, fobiile se împart în:

– pantofobii (fobii difuze – frică difuză de tot și de nimic, care se exacerbează prin declanșarea unor paroxisme, ce apar fără motiv aparent și se fixează pentru moment în funcție de hazardul circumstanțelor) și

– monofobii (sistematizate) – teama își pierde caracterul difuz și se fixează durabil.

Procesul fobic are o anumită tendință de organizare, de la frica intensă (declanșată doar odată cu perceperea obiectului respectiv) până la includerea altor obiecte, ființe, fenomene, generalizând fobia la o adevărată categorie de stimuli ce ajung să fie la fel de fobogeni ca și cel inițial.

Hipertimia pozitivă

a) **Hipomania** (dispoziție expansivă mai puțin intensă decât euforia), apare în sindromul hipomaniacal și sindromul maniacal la debut, cu stare de dezinhibiție și siguranță de sine, stimă de sine crescută, sentiment de bună dispoziție);

b) **Euforia** apare în sindromul maniacal din faza maniacală a tulburării afective bipolare, în forma expansivă a PGP, în ASC, în faza inițială a unor intoxicații (alcool, cafea, cocaină, opiacee, marijuana, stimulente), demențe senile, demențe vasculare, demențe post-traumatice, oligofrenii. Euforia trebuie diferențiată de moria din le-

ziunile de lob frontal (manifestată prin jovialitate, familiarităţi, calambururi, puerilism, expansivitate săracă, epuizabilă). O variantă mai puţin intensă decât hipomania este elaţia, care constă în accentuarea stării subiective de bine, care este exteriorizată prin uşoară exaltare, creşterea secundară a ritmului verbal şi a gesticulaţiei, încrederea în sine exagerată. Se întâlneşte în faza incipientă a fazei hipomaniacale / maniacale din tulburarea bipolară II sau I.

HIPOTIMIILE

Detaşarea este distanţarea în relaţiile inter-personale datorată absenţei, variabile, a implicării emoţionale (schizofrenie, tulburarea antisocială de personalitate, deteriorare involutivă, demenţă, stări de obtuzie, obnubilare).

Anhedonia este absenţa plăcerii în existenţa cotidiană (depresie).

Alexitimia este dificultatea de descriere sau de conştientizare şi trăire deplină a propriilor emoţii şi sentimente (Sifneos a implicat-o în mecanismul de somatizare a afectelor în patologia psiho-somatică).

Indiferentism afectiv (athymhormia) este scăderea foarte accentuată a tonusului afectiv şi a capacităţii de rezonanţă afectivă la situaţia ambianţei. Se manifestă prin inexpresivitate mimico-pantomimică). Apare în oligofrenii profunde, demenţe, stări confuzionale grave, catatonie – schizofrenie reziduală.

Atimia (apatia) lipsa totală afectivă a interesului faţă de sine şi ambianţă, apare în depresiile intense (melancoliforme), schizofrenia reziduală.

LABILITATEA AFECTIVĂ

Labilitatea afectivă reprezintă variaţii afective între polul pozitiv şi cel negativ, o alternanţă a dispoziţiei (întârzierile intelectuale, tulburările de personalitate, manie).

Poikilotimia este modularea afectivă univocă, conformă stării afective a celor din jur (PGP, demenţe, oligofrenii).

Incontinenţa afectivă este trecerea bruscă, incoercibilă de la o stare emoţională la alta, opusă (demenţe).

Disforia este o formă mixtă de tulburare a afectivităţii (interferenţa irascibilităţii cu tristeţea) care se traduce clinic şi subiectiv printr-o dispoziţie proastă, neplăcută, stare de disconfort combinată cu tristeţe, anxietate, iritabilitate, uneori însoţită de nelinişte psihomotorie; apare în perioadele intercritice ale epilepsiei, sevraj la alcool sau alte droguri, encefalopatii post traumatism craniocerebral, tulburările de personalitate (antisocială, borderline).

Tulburări calitative

PARATIMIA este afectivitate paradoxală, reacţii afective inadecvate faţă de situaţii sau evenimente (stări reactive mai rar, dar caracteristică schizofreniei).

INVERSIUNEA AFECTIVĂ este dezvoltarea ostilităţii, a unor sentimente negative, aberante faţă de persoane iubite sau pe care firesc ar trebui să le iubească (în schizofrenie).

AMBIVALENŢA AFECTIVĂ este coexistenţa unor stări afective opuse calitativ faţă de aceeaşi persoană sau situaţie (în schizofrenie).

Semiologia manifestărilor instinctive

Instinctele sunt moştenite ereditar şi reprezintă forme primitive ale trebuinţelor biologice.

INSTINCTUL ALIMENTAR

Instinctul alimentar poate fi:

- crescut:
  - **Bulimia** este exagerarea nevoii de hrană – diabet, tumori diencefalice, hipertiroidie, convalescenţă după boli consumptive;
  - **Polifagia** constă în ingerare crescută, fără discernământ chiar, de produse necomestibile (demenţe, oligofrenii, schizofrenie, psihopatii severe cu pervertirea instinctului alimentar).
- scăzut:
  - **Anorexia** este scăderea sau absenţa poftei de mâncare (depresii, stări nevrotice, psihopatice);
  - **Anorexia nervoasă** apare la adolescente;
  - **Sitiofobia** este refuzul de alimente motivat psihopatologic prin conţinutul halucinaţiilor (auditive, gustative, olfactive) sau ideilor delirante de otrăvire, autoacuzare, inutilitate, negaţie (depresii, schizofrenie).

INSTINCTUL DE APĂRARE

1. Exagerarea nevoii de autoconservare (în stări hipocondriace în care apare tanatofobia, nozofobia)

2. Scăderea, abolirea instinctului de apărare (indiferenţa faţă de pericole, tendinţa la automutilare în TP borderline, idei şi tentative de sinucidere – oligofrenii, schizofrenie, demenţe)

INSTINCTUL SEXUAL ŞI DE REPRODUCERE

1. Este exagerat în nimfomanie (femei), satiriazis (bărbaţi) din excitaţii maniacale, demenţe, oligofrenii, leziuni hipocamp, ale lobului temporal).

2. Scăderea – fără modificarea libidoului (impotenţa sexuală psihică la bărbaţi, anafrodisie la femei, tulburări de dinamică sexuală ale bărbaţilor din stări de epuizare, tulburări anxioase, depresie); – scădere cu scăderea şi a libidoului – senescenţă, toxicomanii, depresii, schizofrenie.

3. Perversiuni sexuale (parafiliile) sunt tulburări ale modului de satisfacere a trebuinţelor sexuale – în greşeli de educaţie sau condiţionări greşite, insuficienţe endocrine, demenţe, oligofrenii, schizofrenie.

SEMIOLOGIA VOINŢEI

Voinţa este o funcţie a psihicului orientată spre atragerea unor scopuri propuse conştient, pentru a căror realizare sunt necesare deliberarea, planificarea şi organizarea forţelor şi acţiunilor subiectului. Ea realizează trecerea conştientă de la o idee / raţionament la o activitate socială determinată prin învingerea unor obstacole şi prin mobilizarea resurselor psihologice şi morale ale individului.

Voinţa necesită două condiţii (Piaget):

– conflict între două tendinţe (o singură tendinţă nu generează un act voluntar);

– o tendinţă cedează în faţa celeilalte datorită inegalităţii lor.

Un act este cu atât mai voluntar cu cât răspunde mai puternic la o stimulare slabă în detrimentul alteia mai puternice. Ceea ce înseamnă că voinţa acţionează cu adevărat conştient, discernând între doi stimuli inegali, preferându-l chiar pe cel mai slab dacă interesele persoanei o cer. Deci, aşa cum spune Wundt, activitatea voluntară depăşeşte afectivitatea, voinţa poate acţiona chiar împotriva emoţiilor (dar şi sinergic cu ea dacă este nevoie). De aceea Piaget spune că voinţa este un reglaj al reglajelor, opunându-se actelor impulsive, prin caracterul ei deliberat şi subordonarea ei controlului raţional. Evident că ea este în interacţiune cu gândirea; actul voluntar este deliberat, deci rezultat în urma unui proces de gândire.

După cum procesele gândirii sunt intenţionale şi voluntare, se vorbeşte de o:

A) Voinţă pozitivă, activă (de mobilizare, de acţiune, de depăşire a obstacolelor);

B) Voinţă negativă, defensivă (de reţinere a impulsivităţii).

Între A şi B există o strânsă interdependenţă. De obicei, în cazul modificărilor patologice ale voinţei, scăderea voinţei pozitive (active) poate fi sau nu precedată şi de o scădere a voinţei negative (defensivă).

TULBURĂRILE DE VOINŢĂ (DISBULIILE)

Modificări cantitative
(tulburări predominante ale voinţei pozitive, active)

HIPERBULIA este creşterea forţei voliţionale. Se întâlneşte în situaţii normale la oameni fermi, tenace (fiind caracteristică temperamentală), mai rar în situaţii patologice pentru că suferinţa psihică dezorganizează suportul motivaţional (toxicomanie – este o hiperbulie „defensivă" dar şi o hiperbulie activă, dar cu scopuri negative, şi paranoia – este o hiperbulie „activă", pozitivă).

HIPOBULIA (e afectată precumpănitor voinţa „activă, pozitivă", cu indecizie, ezitare, ineficienţă sau ineficacitatea capacităţii de a acţiona). Apare în stări nevrotice, manii, la toxicomani, psihopaţi, oligofreni.

NEGATIVISMUL, OPOZIŢIONISMUL – scăderea voinţei active din schizofrenie.

ABULIA – scăderea voinţei active, pozitive, lipsa de iniţiativă, incapacitatea de a acţiona. Se întâlneşte în catatonie, depresii profunde.

SUGESTIBILITATEA – scăderea voinţei active şi a voinţei defensive, lipsa atitudinii personale, a consecvenţei în anumite scopuri.

Modificări calitative (predominant ale voinţei pasive, defensive)

PARABULIA: implicare voliţională însoţită sau chiar determinată de anumite dorinţe, pulsiuni sau acte paralele, parazite. Apare în nevroze motorii (insuficienţa voliţională din cadrul nevrozei însoţită de ticuri şi spasme), schizofrenie.

IMPULSIVITATEA: implicarea voinţei pasive, inhibitorii care are ca rezultat lipsa de frână şi comportamentul impulsiv, determinat de dezechilibrul dintre tendinţa impulsivă şi controlul voluntar – acte impulsive, antisociale, interpretative, neadaptate. Apare la psihopaţii impulsivi, la nevrotici.

RAPTUSUL (scăderea voinţei defensive, deci o creştere extremă a impulsivităţii) este un impuls necontrolabil, brusc şi paroxistic care pune subiectul în starea de a comite acte violente şi grave (heteroagresive, violente chiar, suicid, crime). (v. şi Tulburările activităţii motorii, p. 76).

SEMIOLOGIA ACTIVITĂŢII MOTORII
(Psihopatologia comportamentului expresiv şi a motricităţii)

Definiţie. Activitatea motorie este unul din aspectele nemijlocite care exprimă modificările psihismului. Este o modalitate specific umană de adaptare la mediu şi de

adaptare a mediului la condiţia umană şi socială. Este direct observabilă şi uneori poate oferi chiar informaţii specifice unor anumite entităţi maladive.

ŢINUTA

Ţinuta (aspectul vestimentar) sugerează gradul său de conformism/neconformism, modul său de a se raporta la realitatea înconjurătoare şi la ceilalţi oameni. Aspectul vestimentar poate sugera, uneori destul de evident, atitudini ale individului faţă de anturajul său sau modul în care percepe el însuşi raporturile sale cu realitatea din jur.

Dezordinea vestimentară poate fi determinată de:

- non-conformism
- întârziere mintală
- stare confuzională
- demenţe
- schizofrenie
- manie
- depresie

Rafinament vestimentar exagerat:

- demonstrativitate histrionică
- bizarerie din schizofrenie
- pedanterie, megalomanie

Bizarerii/excentricităţi vestimentare (ornarea cu flori, asocieri de culori ţipătoare, decoraţii, fond exagerat) sugerează autosupraevaluare (manie, paranoia), bizarerii ideative (schizofrenie).

Travestitism – utilizarea hainelor sexului opus (tulburări de personalitate).

Cisvestitism – utilizarea veşmintelor propriului sex, dar inadecvat, nepotrivit cu vârsta.

MIMICA (expresie verbală şi nonverbală)

Bizareria privirii este un simptom uşor decelabil şi în unele cazuri extrem de sugestiv pentru că reflectă spontan şi fără distorsiuni starea dispoziţională, sau anumite particularităţi psihopatologice pe care individul nu le poate disimula (ca de exemplu, suspiciozitatea, în cazul unei tulburări de tip paranoid sau schizoid/schizotipal a personalităţii, tensiunea delirantă în cazul unei schizofrenii paranoide în faza floridă, evitarea contactului vizual cu interlocutorul la un depresiv psihotic cu idei delirante de culpabilitate / incurabilitate, la care se poate pune problema unui risc suicidar). Alte particularităţi psihopatologice ale privirii constau în detaşarea, absenţa privirii la schizofreni şi demenţi sau privirea larg deschisă, cu sprâncenele ridicate a anxioşilor.

Modificări cantitative

HIPERMIMIE (manie)

HIPOMIMIE:

➢ faciesul laminat (masca paralitică prin hipotonia musculaturii faciale realizându-se o aplatizare a expresiei faciale în impregnarea cu NL standard);

➢ stări confuzionale, oligofrenie, demenţe.

Modificări calitative

PARAMIMIILE fac parte din **parakinezii**, mişcări cu pervertirea sensului şi conţinutului natural şi logic, alături de *manierisme* (pervertirea sensurilor simple), *stereotipiile de poziţie, mişcare* (repetarea aceleiaşi manifestări bizare mimico-pantomimice, de atitudine, limbaj, scris şi care se repetă inutil şi inadecvat situaţiei), bizarerie (pierderea trăsăturilor inteligibile ale gesturilor, mişcărilor).

Simptome:

➢ *mimica de împrumut* (expresii controlate în mod deliberat în scopul atragerii atenţiei ambianţei). În patologia marginală, semn al supraestimării, mitomanie, isterie.

➢ *ecomimia – creşterea sugestibilităţii din catatonie, căpătând caracter de „reflectare în oglindă" în stări demenţiale profunde.*

➢ *neomimia* – mimica devine bizară, cu o expresie neobişnuită (schizofrenie cronică, defectuală).

➢ *jargonomimia* constă în expresii bizare multiple, neinteligibile (schizofrenie cronică).

PRIVIREA redă în mod spontan conţinutul afectiv al vieţii psihice.

DIMINUAREA ACTIVITĂŢII MOTORII (hipoactivitate/hipokinezie/bradikinezie)

HIPOKINEZIA este o stare de inhibiţie psihomotorie caracterizată prin:

➢ lentoarea mişcării;

➢ scăderea cursului ideativ;

➢ hipomimie şi sărăcirea expresivităţii mimico-pantomimice;

➢ bradilalie.

Forme simptomatologice:

AKINEZIA (inhibiţie motorie completă) cu abolirea activităţii:

BARAJ motor (oprire bruscă, aleatorie, a oricărei mişcări, inclusiv a vorbirii), apare în schizofrenie.

STUPORUL este o imobilitate cvasicompletă, inerţie motorie; nu răspunde la solicitări sau reacţionează vag, tardiv. Este o mimică împietrită într-o expresie de durere/anxietate (când apare în depresii) sau amimie (când apare în catatonie, ca stupor catatonic). Apare în:

- ➢ reacţii disociative (descrise de autorii clasici ca stupor isteric);
- ➢ melancolie (stupor melancolic);
- ➢ catatonie.

CATALEPSIA

- ➢ imobilitate completă (inhibiţie motorie cu hipertonie musculară);
- ➢ flexibilitate ceroasă (mişcarea se fixează în atitudine).

NEGATIVISMUL MOTOR este rezistenţa activă / pasivă la orice stimul extern; poate fi verbal alimentar, motor. Întâlnit în:

- ➢ schizofrenie;
- ➢ melancolie, stupor;
- ➢ oligofrenie;
- ➢ paranoia.

EXAGERAREA ACTIVITĂŢII PSIHOMOTORII (hiperkinezia/tahikinezia)

Modificarea presupune activităţi psihomotorii în diferite grade de intensitate.

Forme semiologice:

NELINIŞTEA PSIHO-MOTORIE poate fi uşor sesizată pentru că pacientul nu menţine aceeaşi poziţie mai mult de câteva momente, se mişcă aproape permanent pe scaun, deşi nu deranjează în mod semnificativ ambianţa. Apare în stările pre-psihotice, stările anxioase, stările hipomaniacale, sau de impregnare acută etanolică.

- – excitaţia psihomotorie;
- – agitaţia psihomotorie.

HIPEREXPRESIVITATEA MIMICO-GESTUALĂ (PANTOMIMICĂ) însoţeşte de obicei discursul într-un mod teatral demonstrativ. Prin discurs şi expresia mimico-pantomimică relatează exagerat, teatral simptome (mai mult sau mai puţin existente obiectiv) corporale sau subiective.

EXCITAŢIA PSIHO-MOTORIE este un stadiu mai accentuat al neliniştii psihomotorii care asociază acesteia tendinţa spre dezorganizarea gesticii, mimicii şi comportamentelor, cu sau fără un oarecare grad de dezinhibiţie verbală şi se întâlneşte în aceleaşi circumstanţe clinice ca şi aceasta. Forma ei extremă este *agitaţia*.

Sindromul agitaţiei psihomotorii = expresie motorie mai mult sau mai puţin tulburată, dezordonată, ieşită de sub controlul voluntar printr-o stare afectivă particulară, stare halucinatorie delirantă, destructurarea în diverse grade a conştiinţei, reacţie la factori psiho-traumatizanţi (în psihogenii) *(vezi sindromul agitaţiei psihomotorii)*.

În psihopatia histrionică = *agitaţia reactivă* poate lua forma unui comportament teatral, hiperexpresiv, dezordonat, care exprimă o stare de iritare şi de nemulţumire, dar şi un fel de refuz al cooperării şi colaborării cu terapeutul (pacientul se zbate, îşi rupe hainele, aruncă, se dă cu capul de pereţi etc.).

Tulburări motorii specifice

IMPULSIUNILE – nevoia imperioasă şi brutală de a îndeplini un act antisocial, agresiv sau absurd. Deşi există şi la pulsiuni constrângere interioară imperativă, lipseşte lupta anxiogenă împotriva ei (ca în compulsiune), iar consumarea actului compulsiv are loc înainte de a se realiza critica lui. O varietate de impulsiuni sunt impulsiuni extrem de bruşte şi irezistibile, deseori violente (suicid, heteroagresiune), care apar la psihopaţi, epileptici, beţie acută, beţie patologică, schizofrenie, manie, demenţe.

RAPTUSUL – manifestare impulsivă paroxistică în cursul căreia subiectul este mânat de o irepresibilă emergenţă emoţională, afectivă astfel încât acţionează exploziv, printr-o trecere la un act deseori grav (cu consecinţe medico-legale chiar): fugi, omor, suicid. Apare în diverse stări patologice:

- ➢ destructurări ale conştiinţei (stări confuzionale, epilepsii);
- ➢ poate urma unei suspendări brutale a inhibiţiei psihomotorii în melancolie, catatonie, stări stuporoase;
- ➢ poate exprima o stare anxioasă (la nevrotici sau la isterici ca urmare a unei emoţii);
- ➢ într-o formă mai agresivă şi coleroasă la psihopaţi, debili mintali, heboidofrenie, paranoiaci stenici;
- ➢ reacţii hetero- şi autoagresive – în intoxicaţii (amfetamine, psihedelice), când exprimă o stare delirantă sau o impulsivitate iatrogenă;
- ➢ alcoolism cronic – într-o stare confuzională, onirică. Uneori lasă amnezie lacunară (mai ales după stări confuzionale cu destructurarea profundă a conştiinţei);
- ➢ melancolie, catatonie, stări stuporoase (prin suspendarea bruscă a inhibiţiei psihomotorii);

- psihopatii, intoxicaţii cu amfetamine, cu psihedelice;
- delirium tremens.

STEREOTIPIILE – mişcări repetitive, adesea bizare, fără scop, întotdeauna aceleaşi, identice cu ele însele (clătinarea capului, balansarea corpului, mişcări segmentare), care subliniază discursul sau comportamentul pacientului. Aceste parakinezii apar în schizofrenie şi exprimă disocierea intrapsihică, ambivalenţa şi pierderea unităţii persoanei şi vieţii sale psihice.

BIZARERIA constă în gesturi şi mişcări ilogice, ininteligibile, care frapează prin ciudăţenia lor chiar şi un ochi neavizat şi apar în debutul sau în cursul evoluţiei schizofreniei, uneori în mania cu factori psihotici (deliranţi), în psihozele paranoide de involuţie.

Tot în cadrul tulburărilor conduitei motorii mai putem întâlni la primul contact cu un bolnav presupus psihic manierisme şi stereotipii, iar stereotipiile sunt:

MANIERISME – gesturi / mişcări simple artificiale, caricaturale, flagrant nepotrivite persoanei respective şi situaţiei în care se află.

STEREOTIPII MOTORII – gesturi repetitive, inutile, cvasiautomate. Se întâlnesc în schizofrenie, stări confuzionale, stări reactive disociative.

TICURILE sunt mişcări intempestive, rapide, repetitive, fără control voluntar, dar sesizate de pacient. Sunt mişcări spasmodice parazite, uneori au aspect intenţional.

SEMIOLOGIA CONŞTIINŢEI

Conştiinţa este „forma de activitate bazală a creierului şi gândirii (...) care poate fi definită ca organizare a experienţei sensibile actuale" (Ey, 1963). După Oyebode (2008, p. 43), conştiinţa este starea de „cunoaştere a propriei experienţe prezente, (...) de a fi conştient de sine, ca obiect, de a reflecta la propria experienţă subiectivă", ceea ce opune conştiinţa „inconştientului".

H. Ey (1974) precizează că percepţia şi conştiinţa se confundă pentru că „a percepe nu înseamnă numai a identifica obiecte exterioare, ci şi a lua act conştient ca atare de situaţia reală şi actuală trăită şi care interferă câmpul fenomenal, de a sesiza ceea ce este exterior eu-lui de ceea ce este în interiorul lui". Fiind „ansamblul vieţii psihice la un moment dat" (Jaspers, 1933) analiza semiologică a conştiinţei reprezintă secţiunea transversală prin existenţa unui subiect, aşa cum personalitatea este secţiunea longitudinală (Ey, 1974). Jaspers *(id.)* susţine că trebuie să ne reprezentăm conştiinţa ca „scena pe care fenomenele psihice particulare pleacă şi vin, mediul în care ele se mişcă" (p.135) astfel că uneori „scena devine prea strâmtă (conştiinţa se îngustează), mediul devine perturbat, conştiinţa tulburată" *(ibid.)*. În

jurul „nucleului" conştiinţei se etalează către periferie „un câmp de percepţie din ce în ce mai obscur" (*ibid.*, p.136).

Conştiinţa a fost comentată din multiple perspective: psihologică (psihanalitică, cognitivă), neurofiziologică, filozofică, morală. Din perspectiva utilităţii operaţionale în clinică, a definirii diagnostice şi a argumentării, în cadrul expertizei psihiatrice medico-legale, a alterărilor capacităţii psihice şi de răspundere juridică, abordarea cea mai relevantă este cea a psihopatologiei descriptive jaspersiene.

Tulburările de conştiinţă pot fi descrise după patru criterii (Jaspers, 1933), accesibile evaluării clinice:

a) **detaşarea** (îndepărtarea) de realitate prin creşterea pragului senzorium-ului, ceea ce înseamnă hipoprosexie de fixare;

b) **amnezia / hipomnezia de fixare** consecutive detaşării;

c) **dezorientarea**, secundară perturbării atenţiei, percepţiei, memoriei imediate şi medii;

d) **incoerenţa** variabilă a gândirii şi acţiunilor.

Este vorba de fapt de dereglarea variabilă a funcţiilor cognitive, între profunzimea şi amploarea perturbării unela sau alteia existând grade diferite de determinare, aceste patru coordonate fiind utile pentru analiza stărilor de tulburare a conştiinţei, din punctul de vedere al psihopatologiei descriptive propuse de Jaspers.

Aşa cum arată Ey (1974), claritatea conştiinţei poate fi apreciată în funcţie de capacitatea subiectului de a discrimina realitatea de propria sa subiectivitate. Astfel vom vorbi de „sărăcia" *vs* „bogăţia" conţinutului conştiinţei sau de „aglutinarea, neclaritatea" *vs* „delimitarea, precizia" fenomenelor de conştiinţă. Sintetizând opiniile psihopatologilor germani (Jaspers, Jarrheis, Mayer-Gross) şi francezi (Régis, Guiraud), Ey vorbeşte de limitarea / îngustarea şi „polarizarea" câmpului conştiinţei, fenomene întâlnite în formele de perturbare a conştiinţei propuse de el, în acord cu clinicienii epocii (anii '50-'60 ai sec. XX): starea crepusculară, respectiv starea delirantă *(delirium)* şi oneiroidă.

Tulburările conştiinţei pot fi predominant *cantitative* (alterarea stării de veghe, a substratului neurofiziologic al atenţiei, percepţiei), predominant calitative (alterarea psihopatologică a „câmpului" şi a conţinutului conştiinţei) şi mixte („îngustarea" câmpului conştiinţei se asociază cu un comportament automat, disociat de perturbarea conştiinţei, ca în automatismul ambulator nocturn).

Denumirea generică a tulburărilor de conştiinţă, utilizată adeseori de către clinicieni, este aceea de *sindrom/stare confuzional(ă)* care se caracterizează, în general, prin:

– *dezorientare auto-psihică* (la propria persoană, pacientul nu-şi mai cunoaşte date elementare personale, poate trăi chiar sentimentul înstrăinării de propria persoană, de propriile trăiri, ca în depersonalizare);

– *dezorientare allo-psihică* (ca în *starea de derealizare*, când pacientul percepe realitatea ca străină, ireală, ostilă, stare întâlnită în psihozele infecţioase/

toxice acute, epilepsie post-critică, schizofrenie, sau ca dezorientarea în spaţiu din demenţe, oligofrenii, delirium, episoadele oneiroide, obnubilare);

– *vorbire incoerentă,* invadată de cuvinte care evocă un onirism terifiant;

– prezenţa unela sau mai multor forme de *tulburare a conştiinţei,* mixate sau succesive.

Tulburările de conştiinţă pot fi regăsite în clinică izolate, ca în descrierile de mai jos, sau în diferite combinaţii. De aceea clinicianul vorbeşte de „stare delirantă confuzivă", „delir confuzo-oniric", „delir (alcoolic) acut" (echivalent noţiunii moderne de delirium), „delirul oniric al vârstnicului", „acces oniric", „confuzie stuporoasă akinetică", „episod confuzional", „episod confuziv", „confuzie delirantă".

TULBURĂRILE PREDOMINANT CANTITATIVE

Aceste tulburări se situează pe un continuum ale cărui extremităţi sunt starea de conştiinţă clară (conştiinţa „prezentă", „lucidă", „vigilă", alertă etc.) şi absenţa conştiinţei (somnul profund, coma, moartea clinică, moartea).

OBTUZIA este latenţa, diminuarea fluidităţii şi a gradului de alertă a funcţiilor de cunoaştere, ca urmare a scăderii acuităţii percepţiilor, cu superficializarea lor, tradusă clinic prin rarefierea limbajului şi a asociaţiilor de idei, dar printr-o atitudine de percepere critică a situaţiei.

HEBETUDINEA/PERPLEXITATEA se exteriorizează printr-o stare de detaşare perplexă, chiar indiferenţă faţă de realitate, pe care subiectul nu pare să o mai perceapă critic şi faţă de care începe să fie dezorientat.

TORPOAREA este o stare de somnolenţă, însoţită de hipokinezie, reducerea activităţii motorii şi iniţiativei, uşoară dezorientare temporo-spaţială, apatie.

OBNUBILAREA face orientarea aproape absentă, mai ales cea temporală, subiectul nu mai reţine evenimentele prezente, reacţionează printr-o relativă participare şi reactivare după incitaţii intense pentru a reveni apoi la starea de îndepărtare de situaţia prezentă, răspunde vag, imprecis, cu fenomene de perseverare.

STUPORUL semnifică perturbarea profundă a acuităţii percepţiilor, cu suspendarea activităţii motorii şi areactivitate la stimuli verbali, tactili, chiar puternici, cu ruperea totală de mediu. Apare în condiţiile unui substrat organic, care trebuie neapărat investigat, dar şi reactiv, după psiho-traume importante pentru subiect. Şi în aceste cazuri nu trebuie ignorată posibila existenţă a unui substrat organic, necunoscut până la apariţia reacţiei stuporoase.

SOPORUL este somnolenţă accentuată, cu aparenţă de comă, pe care o precedă, cu răspuns slab la stimuli dureroşi puternici.

COMA este stare de „apsihism" (Guiraud) cu păstrarea funcţiilor vegetative.

În practica clinică operăm doar cu câteva din aceste stadii, ultimele două fiind întâlnite în serviciile de reanimare şi terapie intensivă.

TULBURĂRILE PREDOMINANT CALITATIVE

Constau în perturbarea contactului cu realitatea prin „îngustarea câmpului conştiinţei" şi prin invadarea ei cu neoformaţii perceptiv-ideative (halucinaţii, idei delirante) care destructurează conştiinţa şi o polarizează către stări insolite, psihotice şi stări afective dominate de tensiune anxioasă. Din punct de vedere al profunzimii destructurării conştiinţei aceste tulburări sunt echivalente psihozelor, în sens larg, ca tulburări care implică pierderea capacităţii de testare a realităţii şi pierderea completă a *insight*-ului. Acest fapt este important în expertiza medico-legală psihiatrică, în care aceşti pacienţi sunt consideraţi lipsiţi de discernământ. DSM IV TR şi tratatele moderne descriu *delirium*-ul ca entitate clinică unică, ce acoperă mulţumitor din punct de vedere terapeutic şi al acurateţei diagnostice, această zonă a psihopatologiei clinice.

DELIRIUM-ul este o stare confuzională acută şi tranzitorie, care apare în *delirium tremens*, ca o complicaţie a sevrajului la dependenţii de alcool, ca o complicaţie în sevrajul la alte substanţe psiho-active, ca interferenţă acută la pacienţii vârstnici, la pacienţii serviciilor ATI, post-operator, post-traumatisme cranio-cerebrale, la pacienţii cu febră mare, sau cu tulburări metabolice sistemice (renale, hepatice, endocrine). Se caracterizează prin obnubilarea conştiinţei, cu diminuarea clarităţii conştiinţei, a acuităţii percepţiei, cu dificultatea de a focaliza, susţine, mobiliza atenţia, cu dezorientare consecutivă, hipomnezie de fixare, diminuarea fluenţei verbale. La aceste simptome ale tulburării cantitative a conştiinţei, se pot adăuga halucinaţii auditive, vizuale, pareidolii intense, anxiogene, idei delirante polimorfe, instabile, fragmentare care dezorientează bolnavul atât prin afectarea acuităţii atenţiei, cât şi prin invadarea conştiinţei de către aceste neoformaţii psihotice, care ocupă primul plan al trăirilor sale subiective. *Delirium*-ul este consecinţa unei tulburări organice, evidenţiate anamnestic şi paraclinic, este tranzitoriu (durează ore-zile), are evoluţie fluctuantă pe durata zilei şi, pentru a fi diagnosticat, nu trebuie să apară în contextul unei demenţe preexistente.

Tratatele clasice europene, reeditate până la începutul anilor '70 ai sec. XX, mai descriu şi alte forme clinice ale tulburărilor de conştiinţă, care nu aduc însă un beneficiu operaţional în clinică, atâta timp cât folosim conceptul de delirium. Menţionăm aici doar starea oneiroidă, care se întâlneşte rarissim astăzi, datorită eficienţei şi precocităţii intervenţiilor terapeutice.

STAREA ONEIROIDĂ (din debutul oniric al schizofreniei) este o „infiltrare a visului în gândirea vigilă" (Michaux,1960), un amestec al reflectării realităţii cu trăiri ca de vis, limita dintre realitatea subiectivă şi cea exterioară, obiectivă, fiind estompată. Pacientul pare să asiste la desfăşurarea unor scene cu halucinaţii vizuale complexe, vii, fantastice, uneori chiar agreabile pe care le poate proiecta în exterior, ceea ce face ca orientarea să fie destul de bine conservată, iar clinic, pacientul să pară un spectator atras de ceea ce vede, dar nu total absent din ambianţă. Apare şi în stuporul catatonic („catatonia cu semne negative") sau agitaţia catatonică („catatonia cu semne pozitive"). Această stare se întâlneşte astăzi foarte rar în clinică, în special în serviciile de urgenţă sau ATI.

TULBURĂRILE MIXTE

Starea crepusculară

Starea crepusculară este o tulburare mixtă a conştiinţei pentru că, în plan clinic, se manifestă prin suspendarea/întreruperea conştiinţei, cu diminuarea *senzorium*-ului, pe fondul căreia se pot suprapune, surprinzător, comportamente automate, disociate de perturbarea/suspendarea conştiinţei (ex. automatismul ambulator nocturn/somnambulismul, *black-out*-ul alcoolic, stări post-traumatice craniocerebrale, în epilepsia temporală). Apare totdeauna pe un fond organic de perturbare cerebrală, cu debut şi sfârşit brusc, fiind urmată de amnezie lacunară, are o durată variabilă (minute – ore – zile – chiar săptămâni, în rare cazuri), putând interfera cu raptusuri emoţional – impulsive nemotivate, în contextul unui comportament (aproape) adecvat (Lishman, 1997, Sims et all, 2000). Înainte sau după episod, precum şi între episoade (atunci când, în foarte rare cazuri, sunt recurente) conştiinţa este normală sau poate fi perturbată cantitativ (obtuzie / obnubilare) sau calitativ (ca în stările oneiroide, cu fragmente halucinatorii, fragmente de idei delirante).

Tulburarea disociativă

Tulburarea disociativă este o tulburare similară tulburării crepusculare, dar nu survine în context organic, ci reactiv (v. cap. Tulburări conversive şi disociative). Ceea ce îi este caracteristic ţine mai mult de fenomenalul clinic, decât de fenomenologie (despre care nu se pot face, actualmente, decât speculaţii teoretice, dominate de perspectiva psihodinamică). Este o tulburare critică, delimitată în timp, cu debut şi rezoluţie bruşte, care asociază suspendarea variabilă a percepţiilor (în planul conştiinţei), cu păstrarea surprinzătoare a unor acte şi acţiuni, uneori com-

plexe, cu caracter automat şi grad mare de coordonare, în plan comportamental. Uneori aceste comportamente poartă amprenta surprinzătoare a unei persoane cu totul diferite de cea pe care anturajul o cunoaşte (ca în tulburarea disociativă de personalitate). Tulburarea are un posibil potenţial medico-legal, de comportamente aberante / hetero-agresive, comise fără discernământ, fapt care trebuie susţinut de analiza psihopatologică, dosarul faptei, examenele paraclinice (psihologice, ancheta socială, examenele imagistice etc.). Totdeauna episodul este urmat de amnezie lacunară, ca şi în cazul tulburării crepusculare.

SEMNIFICAŢIA SEMIOLOGICĂ A PERSONALITĂŢII

Personalitatea este un ansamblu unitar non-repetitiv al însuşirilor psihologice caracteristice şi stabile care definesc un individ concret şi modalităţile sale de conduită (Roşca,1972). Ea este rezultatul unui proces genetic în cursul căruia, pe postamentul temperamentului (particularităţile înnăscute de reactivitate neurofiziologică, dispoziţie holotimică) se construieşte caracterul (dobândit prin educaţie, învăţare, însuşirea normelor şi valorilor simbolice, adică – într-un cuvânt – prin socializare). Personalitatea este o organizare dinamică a sistemelor psihice şi individuale care permit şi determină adaptarea individului la realitatea socială în care trăieşte (Allport), sau „organizare unitar-dinamică a celor mai reprezentative trăsături ale individului plenar dezvoltat şi integrat" (Pamfil, Ogodescu, 1976).

Personalitatea are importanţă atât în evaluarea funcţionării premorbide a pacientului, cât şi în cea a stării prezente, având în vedere că aproximativ jumătate dintre pacienţii cu o tulburare psihiatrică majoră au şi o tulburare de dezvoltare a personalităţii.

Personalitatea este definită de atitudinile, caracteristicile de comportament, capacitatea de a menţine/dezvolta relaţii inter-personale şi sociale în cursul existenţei adulte a individului. Pentru a defini mai clar personalitatea ne raportăm la:

– nivelul şi calitatea funcţiilor cognitive (aptitudini, pertinenţă intelectuală, amploarea cunoştinţelor acumulate, abilitatea de a le valorifica);

– tonusul, coloratura afectivă (sentimente, pasiuni, capacitate empatică, stabilitate afectivă);

– comportament în raport cu ceilalţi (controlul impulsurilor, modul de a realiza noi relaţii inter-personale, statutul marital – de cuplu etc.).

Aflarea acestui gen de informaţii se face prin interviul pacientului şi al persoanelor semnificative din anturajul lui, sau prin ancheta socială care cuantifică, pe cât posibil, şi obiectivează traseul biografic al pacientului, cariera sa educaţională, profesională etc. De altfel interviul psihiatric urmăreşte culegerea de informaţii care pot sugera uneori destul de bine tipul premorbid de personalitate, existenţa unei tulburări premorbide de personalitate sau dezvoltarea ei după instalarea unei afecţiuni

psihiatrice – organice majore. Interviul urmăreşte următoarele rubrici: nivelul de pregătire, tipul de educaţie, ruta profesională, maritală, atitudinea faţă de sine/ ceilalţi, apartenenţă şi standarde religioase, tipul de temperament şi de rezonanţă afectivă, opţiuni profesionale, rută profesională, standarde morale, *hobby*, resurse de *coping* în faţa stresului, conflicte cu legea, capacitatea de a învăţa din propria experienţă de viaţă, mecanisme defensive.

Tulburările de personalitate sunt tulburări de dezvoltare (se desfăşoară pe parcursul existenţei mature /adulte a individului) şi tulburări tranzitorii (disociative). Primele constituie un capitol aparte de patologie şi va fi tratat ca atare. Tulburările tranzitorii de personalitate sunt *depersonalizarea* şi *derealizarea*. Situate la limita cu tulburările de conştiinţă aceste tulburări sunt stări care apar îndeobşte asociate. Scurte episoade de depersonalizare apar probabil la 70% dintre adulţii tineri, aşa cum relevă un raport din 1987 al Asociaţiei Americane de Psihiatrie. *Depersonalizarea* constă în impresia subiectivă de schimbare, redată de fiecare dată, de fiecare individ, în mod diferit. Subiecţii descriu stări ca de vis, sunt bradipsihici, detaşaţi, indecişi, trăiesc o stare ca de dedublare în care îşi contemplă propria existenţă. Se asociază ameţeli, hipoestezie sau anestezie senzorială, dispoziţie depresivă, acuze somatoforme, teama de a nu înnebuni, percepţia subiectivă a distorsiunii curgerii timpului. Uneori se asociază trăiri de desomatizare, când trăirea depersonalizantă se deplasează în planul cenesteziei, subiectul acuzând modificări ale unor segmente corporale, mai ales ale extremităţii cefalice, figurii, dar şi a schemei corporale în ansamblu. Episodul se instalează destul de rapid, dar dispare treptat. Depersonalizarea apare în afecţiuni psihiatrice diverse (schizofrenie la debut, în stările prodromale sau stările acute mai ales dacă asociază sindromul de automatism mintal Clérambault, tulburarea de panică, tulburarea anxioasă generalizată, fobii, tulburarea de stres post-traumatic, tulburări disociative, depresie) sau în tulburări organice (epilepsia temporală, tumori cerebrale, migrenă, hipotiroidism, encefalite, debutul bolii Alzheimer, hipoglicemie). *Derealizarea* însoţeşte depersonalizarea şi constă în trăiri de inautenticitate ale percepţiei ambianţei, care pare că s-a schimbat, este percepută ca prin ceaţă, sau ca ceva cu totul străin, insolit.

Sindroame, stări şi pattern-uri psihopatologice

Tradiţia medicinei ne îndeamnă să asociem simptomele în sindroame şi pe acestea, în boli. Conform celor două sisteme taxonomice actuale în psihiatrie nu vorbim de „boli", ci de „tulburări" psihiatrice; se naşte întrebarea atunci dacă putem stabili sindroame, de vreme ce „tulburările" par să fie echivalentul „bolilor" din medicina somatică. DSM - IV precizează: „Conceptului de tulburare mintală, ca multe alte concepte în medicină şi ştiinţă, îi lipseşte o definiţie operaţională consistentă, care să acopere toate situaţiile. Toate condiţiile medicale sunt definite la niveluri

diferite de abstracţie – de ex. patologie structurală (ex. colita ulceroasă), prezentare simptomatică (ex. migrena), deviere de la norma fiziologică (ex. hipertensiunea) şi etiologie (ex. pneumonia pneumococică). Tulburările mintale au fost de asemenea definite printr-o varietate de concepte (ex. distres, discontrol, dezavantage, disabilitate, inflexibilitate, iraţionalitate, pattern sindromal, etiologie şi deviere statistică). Fiecare este un indicator util pentru o tulburare mintală, dar nici unul echivalent cu conceptul în sine şi diferite situaţii aşteaptă diferite definiţii" (p. xxi). Tratatele de psihiatrie menţionează totuşi sindroame (sindromul catatonic sau sindromul Cotard etc.), dar nu specifică explicit sindroame definitorii pentru o tulburare sau alta, vorbind totodată de „niveluri" sau „intensităţi" psihopatologice, iar jargonul psihiatric, nu tocmai ştiinţific, dar cotidian, foloseşte formulări de tipul „sindrom psihotic", „sindrom obsesiv", „sindrom demenţial" în sensul în care trebuie să înţelegem că vorbim despre un pacient care are o „stare" de acel tip, centrată pe unul-două simptome ale psihozei/demenţei etc., alături de alte simptome. DSM III şi DSM IV utilizează totuşi o definiţie a tulburării mintale „pentru că este la fel de utilă ca oricare definiţie disponibilă şi ne ajută să ghidăm deciziile privitoare la ce condiţii de la graniţa dintre normal şi patologic ar trebui incluse în DSM IV" (p. xxi). Autorii precizează mai departe: „În DSM IV fiecare dintre tulburările mintale este conceptualizată ca un sindrom sau pattern psihologic sau comportamental semnificativ care apare la un individ şi este asociat cu o suferinţă prezentă (de ex. simptom dureros) sau disabilitate (de ex. diminuarea unuia / mai multor domenii de funcţionare) sau cu un risc semnificativ crescut de moarte, durere, dizabilitate sau o pierdere importantă a libertăţii." (p. xxi).

Enumerăm mai jos, din necesitatea respectării unui model descriptiv medical, principalele sindroame/stări care constituie nucleele psihopatologice ale unor categorii nosologice importante.

Sindroamele *nevrotice* sau *anxioase* au cel mai ridicat grad de nespecificitate, întâlnindu-se atât în nevroze (tulburarea anxioasă generalizată, atacul de panică, neurastenia etc.), adică afecţiunile care se însoţesc de menţinerea *insigt*-ului, a capacităţii de testare a realităţii, a criticii şi conştiinţei bolii, cât şi în tulburările psihice pe fond organic sau cele psihosomatice. Aceste sindroame sunt: *sindromul neurastenic* (astenie, iritabilitate, cefalee, insomnii), *sindromul obsesional, sindromul anxios, fobic.*

Tulburările de personalitate (psihopatiile, cum erau denumite în trecut) constau în dificultăţi de adaptare inter-personală şi socio-profesională, se regăsesc în tabloul clinic al tulburărilor de personalitate. Capacitatea de testare a realităţii este conservată, ca şi conştiinţa incapacităţii de adaptare, dar nu şi critica tulburării. Având în vedere conglomeratul de simptome, comportamente deviante în raport cu normele culturale, trăsături şi tendinţe de personalitate (persistente şi inflexibile), particularităţi de reacţie la stres, care – toate – au răsunet în subiectivitatea individului (diferită, mai mult sau mai puţin, de la o formă la alta de psihopatie), modelul medical al structurării unui sindrom (ca sumă de simptome) nu se poate aplica şi acestor

tulburări. De altfel şi statutul lor nosologic este greu definibil (cu excepţia TP *borderline*, antisociale, schizotipale), ele plasându-se între normalitatea şi anormalitatea psihică.

Sindroamele psihotice duc la pierderea conştiinţei şi criticii bolii, a capacităţii de testare a realităţii: sindromul *paranoid* (halucinaţii, idei delirante) se întâlneşte în schizofrenia paranoidă, mania psihotică, depresia melancoliformă, unele tulburări pe fond organic, sindromul *catatonic,* sindromul *depresiv* care asociază dispoziţia depresivă, inhibiţia activităţii, încetinirea ideaţiei (depresia majoră recurentă, depresiile organice senile, ASC, post-trumatisme cranio-cerebrale, boala Addison, Cushing, intercritice epileptice), sindromul *maniacal* care asociază euforia, tahipsihia, logoreea, hiperactivitatea (episodul maniacal din tulburarea bipolară, PGP, tumori cerebrale, hipertiroidism), sindromul *paranoiac* (idei delirante sistematizate cu tematici expansive, în absenţa halucinaţiilor) întâlnit în tulburarea delirantă persistentă.

Sindromul amnestic şi *demenţial* se întâlnesc în tulburările organice deteriorative şi, respectiv, demenţiale.

Sindroamele confuzionale sunt descrise în cadrul tulburărilor de conştiinţă.

AGITAŢIA PSIHO-MOTORIE

Este un conglomerat de comportamente dezordonate, zgomotoase, variabile ca intensitate la acelaşi bolnav, cât şi de la o afecţiune psihică la alta. Se poate întâlni în toată patologia psihiatrică, deşi se pot enumera anumite afecţiuni pentru care agitaţia psiho-motorie este o eventualitate probabilă sau chiar sigură în cursul evoluţiei şi în raport cu (in)corectitudinea tratamentului (episodul expansiv maniacal, schizofrenia, *delirium tremens*, unele demenţe).

Uşor de recunoscut, încât descrierea simptomatologică pare aproape superfluă, mai ales pentru un practician preocupat să rezolve un caz clinic în mod eficient, agitaţiei psiho-motorii i se pot descrie anumite caractere clinice utile pentru a aprecia, la primul contact cu bolnavul, un coeficient de intensitate util pentru stabilirea terapiei necesare şi a rapidităţii măsurilor de (eventuală) contenţie şi trimitere a pacientul către camera de gardă de psihiatrie cea mai apropiată, pentru aprofundarea evaluării diagnostice şi a conduitei terapeutice.

Caracteristicile clinice ale agitaţiei motorii:

- hiperactivitate în toate sectoarele psihismului (motor, ideativ, verbal, afectiv);

  Se caracterizează prin:
  - vivacitate crescută;
  - nerăbdare;
  - ton ridicat al vocii;

- locvacitate, logoree;
- surescitare ideativă;
- exacerbarea memoriei şi a ideaţiei;
- mobilitatea afectelor;
- mişcări, mimică, gesturi bruşte, necontrolate;
- intensitatea variabilă, care poate atinge paroxisme coleroase, incoercibile, cu potenţial hetero-/ auto-agresiv;

• polimorfismul simptomatologic face dificil, în majoritatea cazurilor, diagnosticul diferenţial al agitaţiei psiho-motorii;
• variabilitatea perturbării conştiinţei, care poate fi clară în agitaţia dintr-o psihopatie, schizofrenie paranoidă, manie, reacţia acută de stres, sau – dimpotrivă – confuză, cu dezorientare, halucinaţii şi iluzii patologice vizuale, alterări calitative de tip oneiroid în cazul unei meningo-encefalite, *delirium-ului tremens* sau alte cauze organice/toxico-infecţioase în care se manifestă sindromul psiho-organic acut.

Apare în:
- intoxicaţii cu monoxid de carbon, eter, beladonă, droguri, medicamentoase (amfetamine, antidepresive triciclice, hidrazidă) sau în *delirium tremens*;
- infecţii (onirismul din stările toxico-infecţioase, în encefalite, meningo-encefalite, abces cerebral, tromboflebita sinusului cavernos);
- şoc chirurgical (prin reacţie emoţională sau organică nespecifică, prin impregnarea etilică brusc decompensată de sevraj);
- epilepsie – prodromal sau postcritic ca izbucniri disforice declanşate de incitaţii;
- accesul maniacal;
- stări demenţiale – agitaţie monotonă, exacerbată vesperal, crize coleroase nemotivate, de anulare şi de panică;
- PGP;
- schizofrenie;
- deliruri cronice.

Se poate începe, după caz, cu Diazepam 2 fiole i.m., repetate la nevoie la 2 ore, la care se poate asocia clorpromazina (Plegomazin, Prozin) 2-3 fiole i.m. Un efect rapid de liniştire îl are Lorazepamul, benzodiazepină cu acţiune rapidă, 1-2 fiole (1-2 mg) i.m. sau p.o. (1-2 tb. de 1 mg). În general se preferă administrarea gradată a medicaţiei, pentru că, de cele mai multe ori, necesitatea intervenţiei terapeutice primează în faţa stabilirii diagnosticului etiologic, ceea ce obligă medicul să acţioneze terapeutic „în orb". În această situaţie, ne putem aştepta la răspunsuri mai mult sau mai puţin neaşteptate din partea unui bolnav relativ necunoscut din punct de vedere etiologic, în sensul în care neurolepticele pot genera reacţii neplăcute la o agitaţie psiho-organică (hipotensiunea fiind cel mai des întâlnită) la doze la care un pacient

maniacal sau schizofren abia dacă reacţionează. Când simptomatologia este halucinator-delirantă sau în stările confuzionale, haloperidolul în doze de 1-2 fiole i.m. este util, singur sau în combinaţie cu celelalte medicaţii tranchilizante enunţate.

ATACUL DE PANICĂ*

Este un episod neaşteptat, care apare brusc, de anxietate intensă, acută şi copleşitoare, însoţit de senzaţia subiectivă de catastrofă/moarte iminentă, precum şi de cel puţin patru dintre următoarele simptome:

- palpitaţii, bătăi puternice ale inimii sau puls accelerat;
- transpiraţii intense;
- tremurături / tremor generalizat;
- respiraţie precipitată, cu senzaţie de lipsă de aer sau de sufocare;
- disconfort / dureri în regiunea toracică;
- senzaţia de a se înăbuşi;
- senzaţie de „piele de găină" (frisoane) / bufeuri;
- senzaţia de amorţeală sau înţepături în tot corpul;
- greţuri / disconfort şi greutate abdominală;
- senzaţie de „cap greu" / „cap gol";
- teama de a nu-şi pierde controlul / de a nu înnebuni;
- derealizare (perceperea ireală a ambianţei) sau de depersonalizare (senzaţia de auto-detaşare sau chiar de înstrăinare de propria persoană);
- teama de moarte iminentă.

Durata atacului de panică este de obicei de 5-30 de minute, simptomele având un curs progresiv ascendent la începutul atacului, cu apogeul simptomatologiei după primele 10 minute. Prin definiţie, atacul apare spontan, pe neaşteptate; totuşi la unii pacienţii se pot identifica, după mai multe episoade, anumite situaţii declanşatoare, ceea ce creşte anxietatea de aşteptare a acestora, şi probabil şi starea de anxietate critică din timpul episodului, ca atare. Aceste episoade pot apărea practic oricând, uneori chiar şi în timpul somnului.

Atacul de panică repetitiv, pe durata unei luni, constituie tulburarea de panică, forma clinică a tulburărilor anxioase, un atac izolat, care nu s-a mai repetat timp de câteva săptămâni, nu se constituie ca o entitate clinică, dar trebuie atent diferenţiat de manifestări critice, acute de anxietate care pot apărea în contextul unor condiţii somatice (vezi tabelul I).

---

* Secţiune redactată de V. Marinescu.

TABELUL I

Cauze organice ale anxietăţii (după Cummings, 1985; Sadock şi Sadock, 2001)

Cauze sistemice	hipoxie boli cardio-vasculare insuficienţă respiratorie anemii
Boli endocrine	disfuncţie tiroidiană disfuncţie suprarenală feocromocitom disfuncţie hipofizară disfuncţie paratiroidiană discrinii virilizante la femei
Boli neurologice	migrene encefalite hemoragie subarahnoidiană sindroame post-contuzionale scleroză multiplă boala Wilson ateroscleroză cerebrală insuficienţă circulatorie cerebrală tumori cerebrale boala Huntington sifilisul cerebral
Boli inflamatorii	lupusul eritematos artrita reumatoidă poliarterita nodoasă arterita temporală
Intoxicaţii	mercur, arsenic, benzen, fosfor, bisulfură de carbon, sulfonamide, penicilină, agenţi vasopresori, intoleranţă la aspirină
Diverse	deficienţa de vitamina B_{12} pelagra hipoglicemie metastaze sindrom premenstrual mononucleoza infecţioasă sindrom post-hepatitic uremie boli febrile şi infecţii cronice

DELIRIUM-ul
(stare confuzională acută/stare confuzională de tip delirant/ sindrom psiho-organic acut/encefalopatie metabolică sau toxică)*

Constituie totdeauna o urgenţă medicală. Confuzia care mai persistă, conform căreia ar fi o tulburare pur psihiatrică, provine probabil din faptul că unele cauze pot fi într-adevăr de natură psihiatrică (*delirium tremens*, de exemplu), numai că instalarea

* Secţiune redactată de V. Marinescu

acestei stări la un pacient cu alcoolism sau cu o altă tulburare psihică, pe fond organic obiectivabil sau nu, semnalează totdeauna o suferinţă acută şi organică cerebrală, chiar dacă apare la un pacient considerat psihic. Aceasta confuzie, când nu este voită, provine dintr-un clişeu de gândire medicală, care pune pe primul plan separarea medicinei pe specialităţi, ignorând unicitatea fiinţei pe care medicul şi medicina sunt chemaţi să o asiste ca atare, adică din perspectiva psihică, dar şi somatică. De altfel, 1 din 10 până la 1 din 5 bolnavi internaţi în spitalele generale fac un episod de *delirium* în decursul internării (Shiloh şi colab., 2001).

Din punctul de vedere al semiologiei psihiatrice, acest sindrom se caracterizează prin: tulburarea de conştiinţă (reducerea/dispariţia capacităţii de focalizare, fixare şi mobilizare a atenţiei); tulburări cognitive (atenţie - orientare, memorie, raţionament - judecată - limbaj); tulburări de percepţie (iluzii patologice, halucinaţii vizuale, tactile); tulburări de gândire (idei delirante fragmentare); tulburări de dispoziţie; tulburări psiho-motorii.

Diagnosticul diferenţial este important pentru disocierea cauzei primare între cele două posibilităţi majore: somatică vs. psihiatrică. De obicei, psihiatrul este implicat şi solicitat pentru tulburarea de conştiinţă, care ridică probleme de comunicare cu bolnavul, precum şi datorită stării de nelinişte şi agitaţie. Diagnosticul diferenţial presupune investigaţie clinică şi paraclinică interdisciplinară.

Etiologie. Trebuie avute în vedere patru mari categorii de tulburări organice implicate în etiologia delirium-ului: cauze intracraniene, boli sistemice care afectează secundar creierul, cauze toxice exogene şi sindroame de sevraj la substanţe psiho-active complicate de apariţia *delirium*-ului. Aproximativ 85% din cazuri au cauze extracerebrale.

De asemenea, *delirium*-ul poate fi indus şi de utilizarea anumitor medicamente (tabelul II).

TABELUL II

Medicamente care pot induce delirium

Antibiotice Acyclovir Amphotericin Rifampicin Metronidazol	*Antiinflamatoare* ACTH Corticosteroizi Ibuprofen	*Sedative-hipnotice* Barbiturice Simpatomimetice Fenotiazine	*Amfetamine*
Antineoplazice 5-Flourouracil Propilthiouracil	*Anticolinergice* Atropina Alcaloizi belladona Benztropin Biperiden Trihexyphenidil	*Antihistaminice* Chlorpheniramin Cimetidina	*Antiparkinsoniene* Amantadina Carbidopa Levodopa
Analgezice Scopolamina	*Antidepresive triciclice*	*Opioide*	*Anticonvulsivante* Fenitoin Acid valproic
Sevraj complicat la Alcool Barbiturice Benzodiazepine	*Beta-blocante*	*Medicaţie cardiacă* Lidocaina Chinidina Procainamida	*Diverse* Aminofilina Disulfiram Litiu Teofilina Clonidina

Factorii de risc pentru apariţia acestui sindrom sunt: vârsta înaintată (peste 65 de ani, limită pe care o depăşesc aproximativ jumătate dintre pacienţii spitalelor generale); malnutriţia (întâlnită la alcoolicii cronici degradaţi social, aşa-numiţii *homeless*); tulburările cerebrale preexistente cerebrale (vasculare – ateroscleroza cerebrală, traumatisme etc.); boli generale concomitente (infecţioase, diabet, hipertensiune arterială, neoplasme); episoade anterioare de *delirium*.

Cauze:

Infecţioase	meningită, encefalită, sifilis etc.
Sevraj	alcool, barbiturice, sedative-hipnotice
Metabolice	insuficienţă hepatică/renală, acidoză, alcaloză, dezechilibru hidro-electrolitic
Traumatisme	stări postoperatorii, arsuri întinse, atacuri CNS, tumori cerebrale, abcese cerebrale, hidrocefalie cu presiune normală, crize comiţiale etc.
Hipoxie	intoxicaţia cu CO, anemii severe, insuficienţă cardio-respiratorie, hipotensiune arterială etc.
Deficit de vitamine	Vit. B_{12}, tiamina, niacina
Endocrinopatii	hiper-/hipoadrenocorticism, hiper-/hipoglicemie
Accidente vasculare	encefalopatie HTA, stare de şoc, hemoragii masive
Substanţe toxice/droguri	medicamente
Metale grele	plumb, mercur, mangan

Diagnosticul diferenţial

În conturarea diagnosticului diferenţial sunt foarte importante datele colaterale obţinute de la familie, din oricare alte surse, inclusiv documente medicale anterioare, având în vedere că bolnavul nu cooperează şi că starea sa necesită intervenţia de urgenţă.

Investigaţiile paraclinice strict necesare sunt: hemoleucograma completă; toate testele biochimice uzuale (testele hepatice, tiroidiene; radiografia pulmonară; urocultura, testele toxicologice în urină; CT craniană / RMN craniană; EEG; eventual puncţia lombară dacă sunt semne de iritaţie meningiană). Consulturile interdisciplinare pot conduce către alte direcţii de investigare paraclinică.

Prognosticul

Este în general prost. Diferiţi autori estimează mortalitatea în primele trei luni după un episod de *delirium* la 25-35%, iar după un an la 50%.

Tratamentul

A. Primul obiectiv este tratarea cauzei primare atunci când aceasta este cunoscută, situaţie destul de rară având în vedere caracterul acut şi debutul de obicei brusc, care nu permite desfăşurarea întregului algoritm de diagnostic diferenţial înaintea iniţierii tratamentului de urgenţă.

B. *Nursing*-ul urmăreşte asigurarea unui cadru suportiv şi protectiv unui bolnav cu posibile tare somatice, care nu cooperează (îşi scoate adesea liniile de perfuzie, ceea ce necesită contenţie adecvată şi supraveghere atentă, aceasta însemnând un serviciu de terapie intensivă bine încadrat cu personal, ideal fiind ca unui astfel de bolnav să-i fie alocat un cadru mediu medical pentru asigurarea nursing-ului). Măsurile de nursing urmăresc: să asigure un mediu calm, liniştit (pacientul nu trebuie nici suprastimulat, nici substimulat), singur în cameră; pe durata nopţii trebuie asigurată o lumină slabă, care să nu-l împiedice să adoarmă, dar să-l ajute să se orienteze, să perceapă adecvat mediul în care se află; să se reducă nivelul de dezorientare prin posibilitatea de a vedea un ceas, un calendar în momentele de (parţială) luciditate care interferă cu starea confuzională, chiar un televizor cu programe corespunzătoare, de a primi vizitatori; informarea pacientului, atunci când se poate, despre starea sa şi posibilităţile terapeutice, asigurându-l şi securizându-l astfel faţă de efectul tulburărilor de percepţie şi gândire, care sunt anxiogene; familia trebuie informată despre starea pacientului şi eventualităţile evolutive, pentru a reduce nivelul de anxietate provocată de bruscheţea apariţiei şi starea de agitaţie a pacientului.

C. Medicaţia urmăreşte în primul rând reechilibrarea hidro-electrolitică şi tratamentul bolii de bază, atunci când este posibil.

• Pentru stările de agitaţie cu productivitate psihotică mare (iluzii, halucinaţii, idei delirante) este indicat haloperidolul (Haldol, Haloperidol, fiole de 5 mg) în doze de 5- 20 mg i.m. repetabile la 2 ore în caz că pacientul nu s-a liniştit, dar nu mai mult de 40 mg/zi. Haloperidolul este preferat pentru incisivitatea lui antipsihotică, lipsa efectelor secundare pe sistemul cardio-vascular, îndeosebi lipsa efectului secundar hipotensiv, precum şi absenţei efectelor notabile anticolinergice. Când starea pacientului o permite, se poate administra şi *per os* (tablete de 1 sau 5 mg sau picături, dozajul fiind 10 pic. = 1 mg). La pacienţii în vârstă, dozele bine tolerate sunt de 0,5-1 mg de 2-3 ori / zi.

• Anxioliza este un obiectiv terapeutic important, realizabil cu benzodiazepine, care au avantajul de a fi bine tolerate (inclusiv hepatic) şi de a induce somnul şi reduce agitaţia psiho-motorie. Pot fi utilizate Lorazepamul i.m./*per os*, 1-2 mg o dată, repetabil până la liniştire, clonazepamul 0,5-2 mg (Rivotril tb. de 0,5 sau 2 mg), midazolamul (Dormicum tb. de 7,5 mg sau fiole de 5 mg) 1-3 mg, doze repetabile de asemenea. Un ataractic util este hidroxizin 25-50 mg i.m./*per os*, repetabil la interval de două ore până la calmare. Aceste benzodiazepine au avantajul de a acţiona rapid şi de a evita fenomenul de acumulare datorită timpului lor scurt de înjumătăţire.

• Pentru pacienţii foarte agitaţi se poate administra midazolam (Dormicum) în perfuzie continuă în doză de 0,6-6 micrograme/kg/min.

• Întrucât dozele mari de benzodiazepine pot deprima centrii respiratori se preferă uneori combinarea haloperidolului cu o benzodiazepină cu semi-viaţă scurtă dintre cele menţionate deja. În acest fel se modulează dozele de benzodiazepine în sensul diminuării lor în condiţiile obţinerii efectului de calmare, dar şi al evitării

efectului secundar de acoperire a diminuării stării psihotice pe care dozele mari de benzodiazepine îl pot induce prin scăderea suplimentară a nivelului de luciditate a conştiinţei. Acest efect secundar poate deveni periculos pentru că maschează remisiunea stării confuzionale pentru care a fost iniţiat tratamentul benzodiazepinic prin hipersedarea indusă de prelungirea inutilă a duratei tratamentului cu aceste preparate.

• Un alt avantaj al combinării haloperidolului cu benzodiazepinele este reducerea consecutivă şi a dozelor acestuia. Chiar şi acest atât de bine tolerat neuroleptic clasic poate asocia, în doze mari, efectul secundar al tulburărilor de conducere prin prelungirea intervalului QTc. S-a citat, de asemenea, la pacienţii cu cardiomiopatie alcoolică sau cu un grad de dilatare ventriculară preexistentă de alte cauze, riscul apariţiei aritmiilor cardiace cu torsada pilierilor şi risc vital. Un alt risc ce poate apărea la dozele mari de haloperidol administrat în scurt timp este distonia acută laringiană eventualitate în care este necesară administrarea rapidă de benztropină mesylat (Cogentin) 1-2 mg i.v. Dacă apare akatisia, se vor reduce dozele de haloperidol şi se va administra o benzodiazepină (lorazepam 0,5-1 mg de 2-3 ori/zi sau chiar diazepam 5-10 mg de 2-3 ori/zi) sau propranolol 10-20 mg de 2-3 ori/zi. La pacienţii vârstnici care necesită o administrare mai îndelungată a haloperidolului pot apărea fenomene de parkinsonism medicamentos al cărui remediu ar fi administrarea de agenţi anticolinergici (de tipul trihexiphenidilului - Romparkin) care au însă marele dezavantaj de a adânci starea confuzională.

• După cum se poate observa, o seamă de medicamente cu potenţial anticolinergic pot genera sindromul de *delirium:* agenţi cu acţiune specific anticolinergică, neuroleptice clasice cu redusă acţiune antipsihotică, antidepresive triciclice, digitala, digoxinul, teofilina, warfarina, nifedipinul. În prezenţa unui sindrom anticolinergic este utilă administrarea neostigminei (Miostin 15-30 mg/zi, i.m. sau *per os*), un inhibitor al acetilcolinesterazei care poate reduce simptomele neplăcute anticolinergice. Acestea constituie – de fapt – expresia clinică a mecanismului principal şi probabil al *delirium*-ului, anume scăderea activităţii colinergice intrasinaptice. Reamintim simptomele anticolinergice de tip muscarinic care pot anunţa instalarea sindromului anticolinergic: senzaţia de gură uscată, vedere înceţoşată, retenţia urinară, constipaţia, senzaţia de buimăceală. Physiostigmina în administrare i.v. a 2 mg poate reduce această simptomatologie în circa 2 min. Se poate repeta după alte 20 min. sau administra i.m. în aceeaşi doză, cu repetare dacă este nevoie la fiecare 30-60 min.

SINDROMUL DEMENŢIAL

Sindromul demenţial este un sindrom al deteriorării cognitive organice şi globale în cadrul căruia sunt afectate toate funcţiile psihice de cunoaştere: orientarea

auto- şi allo-psihică, atenţia, memoria de fixare şi de evocare, învăţarea, gândirea şi inteligenta. Pe cale de consecinţă, pacientul pierde abilităţile de rezolvare a problemelor curente ale vieţii de zi cu zi, uită convenţiile sociale cele mai uzuale.

Diagnosticul demenţei se bazează în mare măsură pe examinarea clinică a pacientului şi pe informaţiile obţinute de la familie, prieteni sau colegi. În general, modificări ale personalităţii survenite după vârsta de 40 de ani trebuie să ridice problema debutului unui sindrom demenţial.

Trăsături clinice

În stadiile iniţiale pacientul acuză frecvent oboseală, dificultăţi în susţinerea unor activităţi profesionale şi eşuează deseori atunci când are în faţă o sarcină ce presupune o activitate intelectuală mai complexă sau o activitate ce presupun modificarea strategiilor curente de rezolvare a problemelor. Pe măsură ce sindromul demenţial se accentuează, această inabilitate se amplifică până când pacientul ajunge să necesite supervizare permanentă chiar şi pentru cele mai banale sarcini ale vieţii zilnice. Funcţiile psihice elementare afectate major de demenţă sunt memoria, orientarea, limbajul, personalitatea, percepţia şi gândirea.

Afectarea memoriei este tipică pentru sindromul demenţial. Ea apare precoce (mai ales în demenţele de tip cortical, cum este boala Alzheimer) şi se manifestă iniţial pentru evenimentele recente. Ulterior, odată cu progresia bolii, deteriorarea amnezică devine severă.

Orientarea este afectată mai ales în formele corticale de demenţă şi se manifestă în special prin dezorientare de tip spaţial.

Modificările de limbaj includ atât afazia (criteriu de diagnostic), cât şi forme mai subtile, cum ar fi limbajul circumstanţial, stereotip, vag sau anomia.

Modificările de personalitate sunt – uneori – primele simptome semnalate de familie. Acestea se referă fie la accentuarea unor trăsături premorbide, de personalitate, fie la modificări în sensul introversiei şi apatiei. În formele de demenţă cu afectare predominantă a lobilor temporali şi frontali aceste modificări de personalitate sunt foarte proeminente.

Afectarea percepţiei este descrisă la 20-30% dintre pacienţii cu sindrom demenţial şi se manifestă prin halucinaţii auditive, olfactive sau vizuale. Modificările perceptuale însoţesc frecvent tulburările de gândire de tipul delirurilor paranoide nesistematizate.

Este important de semnalat o caracteristică a modificărilor cognitive ce apar în demenţă: pacienţii prezintă dificultăţi în formarea conceptelor, în distingerea similarităţilor şi diferenţelor între concepte şi deseori ajung la ceea ce se numeşte „reacţie catastrofică". Aceasta apare în circumstanţe stresante din punct de vedere cognitiv, pacienţii fiind incapabili să rezolve probleme noi sau să modifice strategiile stereotipe aplicate anterior pentru rezolvarea problemelor. Dacă iniţial pacienţii pot încerca să compenseze deficitul prin schimbarea subiectului, ridiculizarea problemei sau prin

alte tactici de diversiune, persistenţa situaţiei duce la reacţia catastrofică ce se manifestă prin agitaţie motorie, anxietate, pierderea controlului impulsurilor.

O altă trăsătură importantă este „sindromul apusului de soare" *(sundowner syndrome)* caracterizat prin somnolenţă, ataxie, stare confuzională – simptome ce apar în cazurile în care stimulii exteriori (de ex. lumina) diminuează sau în cazurile în care pacienţii primesc vesperal fie şi doze minime de sedative (de obicei benzodiazepine).

În afara sindromului demenţial clasic trebuie menţionată asocierea extrem de frecventă cu simptomele depresive sau anxioase (40-50%).

Din punct de vedere neurologic afazia, apraxia şi agnozia sunt incluse drept criterii de diagnostic pentru sindromul demenţial. Alte simptome neurologice mai frecvente sunt crizele convulsive (apar la aproximativ 10-20% dintre pacienţi), reflexele primitive (reflexul de grasping, palmo-mentonier, reflexul de supt), crizele mioclonice. Pacienţii cu demenţă vasculară prezintă o serie suplimentară de simptome neurologice: cefalee, ameţeli, semne neurologice de focar, disartrie, disfagie, pseudobulbarizare.

Diferenţele între demenţele subcorticale vs corticale

Demenţe subcorticale

Localizate în principal în ganglionii bazali, talamus, trunchiul cerebral.

Caracteristici clinice

- tulburări motorii (sunt specifice)
- tulburări cognitive şi de *insight* (scăderea capacităţii de manipulare a informaţiilor, a rezolvării problemelor şi luării deciziilor)
- tulburări de memorie (dificultăţi de utilizare, deşi fixează, spre deosebire de Alzheimer (amnezie de fixare)

Demenţe corticale

Caracteristici clinice

- tulburări de limbaj
- agnozie
- apraxie
- deficite vizuo-spaţiale
- deficite de judecată, abstractizare, calcul aritmetic
- tulburări de memorie: fixare deficitară (nu ajută manevrele pentru că materialul nu a fost fixat), amnezie retrogradă
- examen neurologic: fără tulburări motorii, de mers, reflexe, posturale

SINDROMUL CATATONIC

Sindromul catatonic constă din comportamente motorii anormale şi poate fi întâlnit în schizofrenie, forma catatonică, dar şi într-o mare varietate de tulburări organice, de unde rezultă importanţa diagnosticului diferenţial.

Componentele simptomatice pot fi sistematizate în două categorii: simptome negative care implică absenţa/reducerea activităţii motorii; simptome pozitive, care presupun, dimpotrivă, creşterea excesivă şi patologică a activităţii motorii. Aceste simptome pot fi întâlnite separat sau combinate, dar, în condiţiile existenţei medicaţiei antipsihotice moderne şi a accesului facil la serviciile psihiatrice, acest sindrom se întâlneşte arareori în toată completitudinea lui simptomatologică. Totuşi, chiar şi prezenţa unora dintre simptome pune problema diagnosticului pozitiv şi diferenţial.

Simptome pozitive: posturi bizare ale unor segmente ale corpului, menţinute pentru multă vreme, oricât de incomode ar fi (de ex. perna psihică); catalepsia (lipsa răspunsului la stimuli, cu încetinirea mişcărilor până la apariţia posturilor bizare); manierisme (tip particular de comportament lipsit de scop şi finalitate desfăşurat într-o manieră neobişnuit stilizată); stereotipii (gesturi, mişcări, cuvinte repetitive, lipsite de scop); excitaţia motorie/agitaţia catatonică este, de asemenea, sterilă, fără scop şi poate da naştere unor izbucniri bruşte, neprevăzute şi irepresibile cu mare hetero-agresivitate (raptusuri agresive), care survin uneori în plin stupor catatonic, ceea ce-l face cu atât mai surprinzătoare; sugestibilitatea manifestată prin automatisme motorii manifestate ca acte automate executate la cererea celor din jur, indiferent de cât de ridicolă este această solicitare; triada ecopatică, ce constă în imitarea mecanică a gesturilor interlocutorului (ecopraxia), a cuvintelor acestuia (ecolalia), a mimicii lui (ecomimia); verbigeraţia (vorbire incomprehensibilă, rapidă).

Simptome negative: stuporul catatonic (absenţa oricărei sau aproape oricărei activităţi motorii, cu păstrarea clarităţii conştiinţei); negativismul (rezistenţa la solicitarea de a executa anumite comenzi, de a răspunde la întrebări); mutismul (absenţa completă a oricărei emisiuni verbale); ambitendinţa (tendinţe contrare care par să intre în conflict, de exemplu pacientul întinde mâna, pentru a-i fi strânsă, pentru ca apoi să şi-o retragă imediat).

Etiologie. Factorii etiologici ai sindromului catatonic sunt prezentaţi în tabelul III.

Odată identificat, sindromul catatonic trebuie investigat într-un serviciu de specialitate, dar după un algoritm interdisciplinar, în care investigaţiile paraclinice joacă rolul hotărâtor.

SINDROMUL KORSAKOV*

Sindromul Korsakoff este o tulburare cronică insidios instalată, cu doar 20% şanse de remisiune. Datorat tot deficienţei de tiamină de care suferă marii alcoolici,

* Secţiune redactată de V. Marinescu.

TABELUL III

Etiologia sindromului catatonic

Alcoolism	intoxicaţie acută cu alcoolemie mare impregnare cronică
Alte substanţe toxice	fluoruri organice gaze volatile
Boli cerebrovasculare	anevrism al cerebralei anterioare sau ale vaselor polului posterior tromboze hemoragii
Boli degenerative	Parkinson Boala Huntington, boala Wilson atrofii cerebrale encefalomalacia focală temporală degenerare cerebromaculară
Droguri	halucinogene alcaloizi de belladona amfetamine sevraj barbituric cocaină phenciclidina PCP morfină aspirină (doze mari)
Boli endocrino-metabolice	encefalopatia Wernicke cetoacidoza diabetică porfiria acută intermitentă hipercalcemia homocystinuria coma hepatică epilepsia temporală neoplasme traumatisme frontale / limbice
Alte condiţii medicale	SIDA deficienţa vit. B_{12} intoxicaţie cu CO lipoidoza cerebrală boala Creutzfeld-Jacob boala Fabry boala Fahr intoxicaţia cu metale grele encefalita herpetică neurosifilis hidrocefalie cu presiune normală lupusul eritematos sistemic
Boli psihiatrice	schizofrenia tulburarea schizoafectivă tulburarea schizofreniformă psihoza atipică tulburarea psihotică scurtă tulburarea delirantă tulburarea falsă cu semne şi simptome predominant psihologice simularea tulburarea de dispoziţie (depresia majoră) tulburarea de personalitate schizotipală, schizoidă, *borderline*, paranoidă tulburarea obsesivo-compulsivă severă psihoza puerperală administrarea de neuroleptice clasice cu sindrom neuroleptic malign secundar

deficienţei nutriţionale prin obiceiuri alimentare defectuoase sau unui sindrom de malabsorbţie, acest sindrom constă în amnezie de fixare (anterogradă), false recunoaşteri, dezorientare temporo-spaţială, confabulaţii mnestice. Substratul lezional este simetric, paraventricular, implicând corpii mamilari, talamusul, hipotalamusul, puntea, fornixul, cerebelul, trunchiul şi măduva. Uneori se asociază şi semne de polinevrită carenţială a membrelor inferioare. Se poate complica cu encefalopatia Wernicke.

Encefalopatia Wernicke (encefalopatia alcoolică) este o tulburare neurologică acută datorată deficienţei de tiamină, care apare la alcoolicii cronici sau la pacienţii cu sindrom cronic de malnutriţie, cu tulburări de tranzit, anorexie, vome caracterizată prin ataxie (care afectează în primul rând mersul), tulburări vestibulare, stare confuzivă, tulburări de motilitate oculară (nistagmus orizontal, cel mai frecvent paralizia unilaterală/bilaterală a perechii a şasea de nervi cranieni) care apar în diferite combinaţii. Se asociază somnolenţă, stupor sau comă, hipertonie generalizată paroxistică, mai ales la membrele superioare. Debutul afecţiunii este brusc şi remisiunea devine posibilă doar dacă se administrează imediat doze mari de tiamină.

STAREA DISOCIATIVĂ

Starea disociativă este consecinţa clinică a mecanismului psihologic al disociaţiei, mecanism defensiv inconştient, declanşat într-o împrejurare reactivă, de confruntare a individului cu un eveniment de viaţă cu mare semnificaţie afectivă, prin intermediul căruia subiectul ocultează traumatismul afectiv respectiv pentru că nu este pregătit să-i facă faţă. În felul acesta subiectul „fuge" de această confruntare sau o amână, amânând şi „metabolizarea" ei, până la urmă inevitabilă şi necesară pentru echilibrul său psihologic. Manifestarea clinică a acestui fenomen este clivajul unor procese psihice şi comportamentale de restul psihismului, astfel că se realizează două sau chiar mai multe niveluri separate de funcţionare, paralele sau consecutive la acelaşi individ. Spre exemplu, se poate separa conţinutul unei idei de corolarul ei afectiv, un conţinut inconvenabil de memorie de restul amintirilor, până la separarea identităţii în două sau mai multe identităţi ale aceleiaşi persoane, funcţionând consecutiv şi autonom (tulburarea de personalitate multiplă, sau tulburarea disociativă de identitate, cum este denumită în D.S.M. - IV). Disocierea poate apărea şi în condiţii normale de sugestibilitate crescută la subiecţii hipnotizaţi (când apare ca o consecinţă a inducţiei hipnotice).

SINDROMUL CONVERSIV

Sindromul conversiv (starea de conversie) este consecinţa reprimării unor nevoi afective, urmată de dezvoltarea unor simptome somatice sau de distorsiuni în

funcţionarea unor grupe de muşchi aflate sub control voluntar, care mimează de obicei afecţiuni neurologice, dar care nu pot fi explicate prin nicio tulburare organică.

Exemple: anestezia „isterică" este o pierdere a diferitelor modalităţi senzoriale, ca urmare a unor conflicte emoţionale reprimate, neexprimate; alte alterări/perturbări senzoriale (cecitate, anosmie, cofoză, anestezii/analgezii segmentare, diplopie, anestezii în mănuşă/ciorap, fără corespondent metameric; perturbări motorii (pareze, paralizii, vărsături, afonie isterice); macropsii/micropsii ale unor obiecte, percepute cu dimensiuni mărite, respectiv micşorate, simptome care pot însă să apară ca atare şi în afecţiuni organice, ca de exemplu epilepsia cu crize parţiale complexe.

Diagnosticul de conversie prin excluderea posibilelor condiţii somatice, presupune un examen neurologic amănunţit şi investigaţiile paraclinice care se impun. Caracteristica principală a acestor simptome de conversie este relaţia temporală dintre momentul apariţiei simptomului (dar şi particularităţile sale clinice) şi o psihotraumă sau emoţie intensă. De asemenea, simptomele care afectează hemicorpul stâng sunt mai frecvente decât cele care afectează hemicorpul drept, mai puţin investit prin mecanismele gândirii magice cu vitalitate decât hemicorpul stâng, sediu al inimii, simbolic acceptat ca locus vital princeps.

Simptomele conversive nu sunt sub control voluntar, ceea ce le deosebeşte de simulaţie, nu constituie un tip de răspuns sancţionat cultural (inacceptabil, ruşinos, nedemn).

SINDROMUL HIPOCONDRIAC

Hipocondria este preocuparea excesivă şi nemotivată obiectiv (de cele mai multe ori de intensitate obsesivă, mai rar prevalentă sau chiar delirantă) pentru sănătatea proprie.

Hipocondria poate constitui un sindrom nevrotic, perceput critic şi conştient de individ, dar se poate dezvolta şi ca delir de tip hipocondriac (denumită în manualele actuale de taxonomie psihiatrică „tulburare delirantă de tip somatic"), situaţie în care pacientul este convins, la modul delirant, că suferă de afecţiuni grave (neoplasme, SIDA etc.). Se însoţeşte de simptome depresive şi anxioase. Ideea obsedantă sau prevalentă se poate centra asupra stării funcţionale a organismului, considerat afectat de diverse boli ca în sindromul hipocondriac. Deşi, prin definiţie de natură ideatorie, clinic se manifestă şi prin elemente afectivo-voliţionale şi perceptive (cenestopatii, percepţia unor tulburări organice, chiar cu o oarecare conştiinţă a nerealităţii lor). În funcţie de amplitudine, ideea hipocondriacă apare, clinic, ca o simplă preocupare asupra stării de funcţionare a organismului, apoi ca o obsesie (preocuparea e însoţită de teamă, dominând psihismul bolnavului) şi uneori ca idee prevalentă (subordonată celorlalte idei şi activităţi ale insului) şi chiar ca idee deli-

rantă (interpretarea şi prelucrarea delirantă antrenează treptat fractura de realitate în deliruri hipocondriace, lipsite însă de caracterul bizar al delirului schizofren).

Durata poate fi mai mult sau mai puţin tranzitorie în anumite stări de după situaţii de stres majore, de obicei moartea cauzată de o boală severă a unei persoane semnificative pentru cel în cauză sau suferinţei reale datorată unei afecţiuni redutabile, dar care s-a vindecat şi pe care persoana în cauză continuă să o perceapă ca o ameninţare epifenomenală. Aceste stări durează mai puţin de 6 luni şi manualele moderne de taxonomia bolilor psihice le includ în cadrul tulburărilor somatoforme. Criteriul temporal de diagnostic al hipocondriei ca afecţiune autonomă cere ca durata simptomelor hipocondriace să depăşească 6 luni.

SINDROMUL DE AUTOMATISM MINTAL (sindromul xenopatic)

Ansamblu de fenomene, descrise iniţial de Clérambault, relatate de pacient ca pierdere a controlului asupra vieţii sale psihice şi a limitelor propriei sale persoane: pacientul are sentimentul că este supus unei/unor forţe/influenţe exterioare *(sindrom de influenţă exterioară, sindrom xenopatic)*, i se impun cuvinte, sentimente, acţiuni – acte violente, ticuri, impulsuri absurde, are impresia că i se ghicesc sau i se fură gândurile („furtul gândirii"), actele sale sunt enunţate, comentate, criticate (halucinaţii/ pseudohalucinaţii comentative la persoana a doua sau a treia); pacientul „îşi aude" gândirea („sonorizarea/ecoul gândirii/ecoul lecturii") pe care o percepe ca fiindu-i străină, impusă ca o realitate exterioară. S-a descris triplul automatism – ideo-verbal, senzitiv, ideo-motor, denumit şi delir de control (de influenţă exterioară, de „pasivitate") Este caracteristic schizofreniei, în timpul episodului acut delirant, dar apare, mai puţin exprimat, şi în halucinoza alcoolică, psihoze paranoide ale vârstei a treia, alte stări psihotice acute.

Bibliografie

American Psychiatric Assoc. – Diagnostic and statistical manual of mental disorder – ed. a IV-a, Amer. Psychiat. Assoc., Washington, 1994.

Atkinson R.L., Atkinson R.C., Smith E.E., Bem D.J. – Introducere în psihologie, ed. a XI-a, Edit. Tehnică, Bucureşti, 2002.

Baddeley A. – Working Memory: looking back and looking forward. Nature Rev. Neurosc., 2003, 4, 829-39.

Bliss T.V.P., Collingridge G.L. – A Synaptic Model of memory: long-term potentiation in the hippocamp. Nature. 1993, 36, 31-8.

Birţ M.A. – Psihiatrie. Prolegomene clinice. Dacia, Cluj-Napoca, 2001.

Ey H., Bernard P., Brisset Ch. – Manuel de psychiatrie, ed a IV-a, Masson et Cie., Paris, 1974.

Frances A., Ross R. – DSM – IV case studies. A clinical guide to differential diagnosis. Amer. Psychiat Press, Inc., Washington DC, 1996.

Goldberg D. (sub red.) – Ghid de psihiatrie practică, Edit. Fundaţiei Pro Bucureşti, 1997.
Jaspers K. – Psychopatologie generale, F. Alcan, Paris 1933.
Kandel E.R. – Biology and the future of psychoanalysis: a new intelectual framework for psychiatry revisited. Amer. J. Psychiatry, 1998, 155, 457.
Koutsoulerisa N., Patschurek-Klichea K., Scheuereckera J. şi colab. – Neuroanatomical correlates of executive function in at-risk mental state for psychoses, Schizophr. Res, 2010, 123, 2, 160-74.
Lăzărescu M. – *Bazele psihopatologiei clinice*. Ed. Academiei Române, Bucureşti, 2010.
Lishman W.A. – Organic psychiatry: the psychologic consequences of cerebral disorder, ed. a III-a, Blakwell Scientific, Oxford, 1997.
Michaux L. – Psychiatrie infantile. PUF, Paris, 1967.
Miclea M. – Psihologie cognitivă. Modele teoretico-experimentale, ed. II – a, Polirom, Iaşi, 2003.
Micluţia I. – Psihiatrie. Ed. Med.Univ. „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 2002.
Oyebode F. – Sims' Symptoms in the mind., Saunders Elsevier, Edinburgh, 2008.
Paller K.A., Squire L.R. – Biology of memory. În: Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. (eds.) - Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Wolters Kluver/Lippincott William and Wilkins, 2009, vol. I, 9-th ed., 658-73.
Pamfil E., Ogodescu D. – Nevrozele, Edit. Facla, Timişoara,1976.
Predescu V., Ionescu G. – Semiologie. În: Predescu V. (sub red.) Psihiatrie. Vol. I, Edit. Medicală, Bucureşti, 1989, pp. 99-258.
Prelipceanu D. – Borderline, în: Dicţionar enciclopedic de psihiatrie, vol.1., Edit. Medicală, Bucureşti, 1985.
Goodwin D.W., Guze S.B. – Psychiatric diagnosis. ed. a V-a, Oxford Univ. Press, NewYork, 2001.
Schacter D. – Searching for memory: the brain, the mind, and the past. Basic Books, New York, 1996.
Shepherd M., Zangwill O.L. – General psychopathology, vol.I. În: Shepherd M (gen. ed.) *Handbook of psychiatry*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1983.
Sims A., Mundt C., Bener P., Barocka A. – Descriptive phenomenology. În: Gelder M.G., Lopez - Ibor J.J., Andreasen N. (red.) New Oxford textbook of psychiatry, Oxford Univ. Press, Oxford, 2000.
Tudose C. – Demenţele – o provocare pentru medicul de familie, Infomedica, Bucureşti, 2001.
Wing J.K., Cooper J.E., Sartorius N. – The measurement and classification of psychiatric symptoms. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1974.

Terapiile psihiatrice

D. Prelipceanu, D. Marinescu, M. Ladea, V. Marinescu

TERAPIILE BIOLOGICE

Medicaţia psihotropă

PSIHOLEPTICELE

Sunt substanţe care inhibă activitatea sistemului nervos prin scăderea vigilităţii, reducerea performanţelor intelectuale, sedarea emoţională. Includ hipnoticele, neurolepticele clasice/convenţionale/tipice/standard (antipsihotice de I generaţie), antipsihoticele atipice (antipsihoticele de a II-a generaţie), tranchilizantele (anxioliticele).

PSIHOANALEPTICELE

Sunt substanţe care stimulează activitatea SNC prin creşterea vigilităţii, ameliorarea dispoziţiei, creşterea randamentului, vigilităţii; includ timoanalepticele (stimulante ale dispoziţiei, antidepresive) şi nooanalepticele (procognitivele şi stimulantele vigilităţii/psihoenergizantele).

PSIHODISLEPTICELE (perturbatoare psihice)

Induc tulburări calitative ale activităţii psihice în special în domeniul percepţiei, gândirii şi dispoziţiei. Nu se utilizează ca terapie, ci doar în scop experimental.

HIPNOTICELE

D. Prelipceanu

Induc/facilitează instalarea somnului şi menţinerea lui, de fapt a unei „stări care seamănă cu somnul normal în caracteristicele sale electroencefalografice" (Nishino şi colab., 2001).

În cazul insomniei tranzitorii poate fi indicat un tratament farmacologic, dar care nu va dura mai mult de 3 săptămâni. Pacientul va fi monitorizat atent deoarece este expus la medicamente potenţial adictive. În alte situaţii, hipnoticele sunt utilizate ca tratamente adiţionale în combinaţie cu alte medicamente sau pentru insomnia cronică. Tratarea doar a insomniei fără rezolvarea problemei primare duce la dificultăţi în recunoaşterea patologiei subiacente, cât şi la riscul potenţial de obişnuinţă şi apoi dependenţă fizică/psihică. În majoritatea cazurilor se uită aplicarea măsurilor *nefarmacologice de tratament al insomniei* (măsurile de igienă a somnului). Vom descrie în cele ce urmează clasele de hipnotice utilizate.

Barbiturice

Sunt ureide cu lanţ închis al căror nucleu de bază este malonilureea. Traversează bariera hemato-encefalică. Barbituricele cu acţiune rapidă sau medie sunt metabolizate în ficat, cele cu acţiune prelungită se elimină 70% prin rinichi. Puternice inductoare enzimatice a microzomilor hepatici, interferă cu metabolismul a numeroase medicamente – antidiabetice, anticoagulante, antiinflamatoare, antibiotice. Acţiunea asupra somnului: scad pe EEG cantitatea totală de somn paradoxal (REM); ar acţiona atât asupra centrilor veghei cât şi ai somnului.

Efecte secundare: somnolenţă matinală, senzaţii vertiginoase, cefalee, tulburări de coordonare, echilibru. Efectele sunt mai slabe la compuşi cu eliminare rapidă (pentobarbital – Nembutal, Neodorm; secobarbital – Immenoctal, Seconal). La noi se utilizează, destul de rar, fenobarbitalul (Fenobarbital – 100 mg/15 mg pentru uz infantil, aşa-numitele „luminalete"; Gardenal), barbituric cu efect lent şi durabil (acţiunea apare în 30-45 min, durează 10-12 ore), condiţionat în tablete şi fiole de 100 mg. Amobarbitalul (Amobarbital – compr. A 100 mg, Dormital, Amital – compr. a 300 mg, Eunoctal) are o durată de acţiune ceva mai scurtă (5-7 ore).

Accident: risc de toxicomanie – administrarea pe cale i.v. a substanţelor cu acţiune rapidă generează o senzaţie de „flash" apropiată opiaceelor. În sevraj apar *mioclonii şi crize GM.*

Non-barbiturice

Benzodiazepinele hipnotice – au efect hipnotic bun, în special cele cu absorbţie rapidă ca nitrazepamul (Mogadon) – supozitoare 10 mg, compr. a 5 mg; nitrazepamul compr. a 2 mg 1-4 tablete; flunitrazepam (Rohypnol) compr. a 1 mg; triazolam (Halcion) compr. a 0,5, 0,25 mg; estazolam (Nuctalon) compr. a 2 mg.

Pot fi utilizate însă toate benzodiazepinele cu acţiune relativ scurtă – clorazepat dipotasic (Tranxene – cps. 5, 10 mg), clobazam (Urbanyl – compr. a 5, 10 mg), oxazepam (Oxazepam, Seresta – 10, 50 mg), temazepam (Normison).

Non-benzodiazepine şi non-barbiturice

Glutetimidul (Noxyron, Glutetimid, Doriden, compr. a 250 mg) este o piperidindionă cu acţiune hipnotică rapidă şi scurtă.

Metaqualona (Revonal, Mandrax) are efect scurt-mediu şi potenţial de dependenţă mare dacă se administrează mai puţin de trei săptămâni. Se administrează oral 100-300 mg, fiind puţin utilizată în prezent.

Clormetiazolul (Hemineurin) – are timp de înjumătăţire foarte scurt, de 4 ore. Se utilizează în geriatrie.

Cloralhidratul (hidratul tricloracetaldehidei) are acţiune rapidă şi scurtă (6 ore); se administrează *per os* sau IR, 0,5-2 g la adulţi (rareori, întrucât sunt preferate alternativele mai sus menţionate) şi numai pentru 2-3 zile.

TRANCHILIZANTELE (ANXIOLITICELE)

D. Marinescu

Tranchilizantele reprezintă o clasă farmacologică cuprinzând mai multe subgrupe de substanţe medicamentoase a căror acţiune psihofarmacologică principală determină diminuarea anxietăţii, reducerea stării de tensiune psihică, controlul unor stări de excitaţie – agitaţie psiho-motorie, ameliorarea tulburărilor de comportament şi echilibrarea reacţiilor emoţionale, inducerea şi ameliorarea somnului.

Substanţele tranchilizante asociază acţiunii psihofarmacologice şi alte efecte asupra sistemului nervos central şi periferic, cele mai cunoscute fiind miorelaxarea, efectul anticonvulsivant, efectul antihistaminic şi beneficii terapeutice asociate mecanismului de blocare a receptorilor de tip beta-adrenergici. Datorită acţiunii principale, anxiolitice, determinând „liniştea psihică, somatică şi vegetativă" au mai fost denumite şi tranchilizante. În accepţiunea clasică a primelor clasificări farmacologice pentru substanţe psihotrope făcute de Delay şi Deniker au fost denumite „tranchilizante minore", pentru a le delimita de neuroleptice/antipsihotice, „tranchilizante majore", fiind vorba de molecule cu acţiuni diferenţiate neurobiochimic, antipsihoticele acţionând predominant pe sistemul dopaminic şi serotoninic, în timp ce tranchilizantele acţionează în marea lor majoritate prin activarea sistemului GABAergic şi/sau blocarea sistemului noradrenergic.

Dezvoltarea psihofarmacologiei a modificat în ultimul deceniu această clasificare iniţială, multe dintre substanţele tranchilizante dovedindu-şi utilitatea şi în afecţiuni psihotice (tabelul I).

TABELUL I

Acţiunea comparativă a neurolepticelor şi tranchilizantelor
(modificat după Pöldinger, 1983)

Evidenţe clinice	Antipsihotice	Tranchilizante
Inhibiţia activităţii motorii	+++	+
Inhibiţia reflexelor condiţionate	+++	+
Inhibiţia agresivităţii	+++	+++
Potenţarea inhibitoarelor SNC (alcool, barbiturice, morfinomimetice)	+++	++
Antagonizarea amfetaminei	++	±
Efect anticonvulsivant	-	+
Efect proconvulsivant	++	-
Sindrom extrapiramidal	++	0
Efecte asupra SN vegetativ	++	±
Acţiune miorelaxantă	0	+
Efect antipsihotic	+	—
Efect hipnoinductor	±	++
Secreţia de prolactină	++	-
Creştere în greutate	++	+
Efect procognitiv	+	±
Evidenţe farmacologice	**Antipsihotice**	**Tranchilizante**
Blocarea receptorilor D2	+++	-
Blocarea receptorilor 5HT2	++	-
Blocarea receptorilor H1	++	±
Blocarea receptorilor AlfaNa	++	±
Blocarea receptorilor BetaNa	-	+
Blocarea receptorilor muscarinici	++	-

Efectele psihofarmacologice principale sunt: **efectul tranchilizant, efectul sedativ** şi **efectul hipnotic**. Aceste efecte nu se manifestă în totalitate la nici o moleculă, motiv pentru care, pentru diferitele grupe de substanţe utilizate, efectul dominant este cel care defineşte subgrupele clasei anxioliticelor. De exemplu, hipnoticele la doze mici au efecte sedative, sedativele sunt anxiolitice, tranchilizantele produc inducţia somnului. Din aceste motive, în farmacologia modernă substanţele respective sunt reunite în acelaşi capitol.

Tranchilizantele cuprind în prezent un grup heterogen de substanţe cu acţiuni farmacologice diferite, dar al căror principal efect terapeutic este reducerea anxietăţii – anxioliza –, motiv pentru care majoritatea clasificărilor actuale preferă denumirea de medicamente anxiolitice. Aceasta este acţiunea axială, la care se asociază efecte terapeutice cu beneficiu secundar, cum ar fi sedarea, acţiunea anticonvulsivantă, acţiunea hipnotică şi miorelaxarea.

Clasa substanţelor anxiolitice cuprinde următoarele subclase:

Benzodiazepine

Azospirodecandione (Buspirona)

Carbamaţi (Meprobamat, Tetrabamat)
Substanţe beta-blocante (Propranolol, Metaprolol)
Inhibitori ai transporterilor GABA (Tiagabine)
Alte substanţe cu efect tranchilizant sau anxiolitic:
– Antihistaminice sedative (Hidroxizin)
– Benzoctamine (Tacitine)
– Barbiturice, care au în egală măsură efect hipnotic, anxiolitic şi anticonvulsivant
– Alte psihotrope: neuroleptice sedative, antidepresive anxiolitice.

Benzodiazepine

Reprezintă grupul major al medicamentelor tranchilizante anxiolitice. Farmacologic îşi exercită acţiunea prin ameliorarea transmisiei GABA-ergice obţinută prin blocarea selectivă a celor două tipuri de receptori GABA:

GABA-A, receptor de tip canal ionic pentru clor, a cărui blocare antrenează un puternic efect inhibitor prin depolarizarea membranară. Aceasta este obţinută prin deschiderea canalelor ionice pentru clor şi pătrunderea acestui ion în celulă. Efectul principal terapeutic obţinut prin blocarea acestor receptori este anxioliza.

GABA-B sunt legaţi de ionul de calciu şi blocarea lor produce sedare, efect miorelaxant, hipnoinductor şi ataxie.

Benzodiazepinele prezintă la nivelul receptorilor GABA-ergici situsuri de legare specifice, competitive cu situsurile pentru barbiturice. Flumazinilul reprezintă substanţa de elecţie în deblocarea situsurilor benzodiazepinice în condiţiile intoxicaţiei voluntare acute cu aceste substanţe. Situsurile benzodiazepinice sunt situate la nivelul receptorilor GABA-A, receptori complecşi, cu multiple conexiuni (fig. 1).

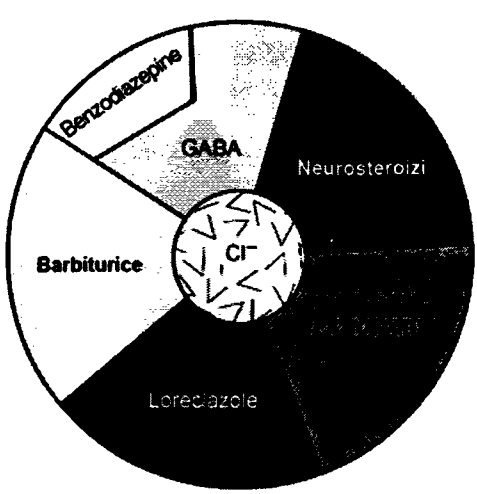


Fig. 1 – Reprezentarea situsurilor de legare pentru receptorul de tip GABA-A (adaptat după Nutt, 2001).

Mecanismul farmacologic principal al benzodiazepinelor constă în facilitarea transmisiei GABA-ergice prin blocarea receptorilor GABA post-sinaptici. Cercetările psihofarmacologice actuale au evidenţiat noi perspective farmacologice pentru benzodiazepine, datorită descifrării multitudinii structurale şi diversităţii receptorilor de tip GABA-A, subtipul Omega 1 mediind sedarea, corectarea amneziei anterograde şi a crizelor epileptice; subtipul Omega 2 mediază anxioliza, iar subtipul Omega 3 este studiat pentru potenţialele sale efecte precognitive. Pornind de la aceste date se discută de o nouă perspectivă farmacologică a benzodiazepinelor (2). Anomaliile receptorilor GABA-A sunt implicate cu siguranţă în tulburările anxioase şi deficitul de memorie. Mutaţiile genetice la nivelul situsului benzodiazepinic din cadrul receptorului GABA-A sunt legate de cromozomul 5 (3). De altfel, mecanismele neurobiochimice ale tulburărilor anxioase depăşesc nivelul GABA, fiind implicate şi alte sisteme de neurotransmisie, motiv pentru care există această diversitate farmacologică a anxioliticelor. Sistemul noradrenergic, sistemul serotoninergic şi colecistokininele par a fi neuromediatorii asociaţi perturbărilor sistemului GABA-ergic, deficienţa sistemului GABA generând incapacitatea de blocare a noradrenalinei şi serotoninei al căror exces este cu certitudine un activator de tip anxiogen (4). Tetrapeptida colecistokininei (CCK4) induce în experimentul animal şi uman atacuri de panică, iar administrarea de 15 mg/zi timp de o săptămână a tiagabinului anulează acest efect (5).

Primele benzodiazepine au fost sintetizate în anul 1955, iar în 1957, Randall descoperă proprietăţile sedative, hipnotice şi anticonvulsivante ale clordiazepoxidului (Napoton). Acesta este momentul de naştere a noilor substanţe anxiolitice – benzodiazepine. În 1959 este sintetizat Diazepamul, care devine medicamentul cel mai utilizat în lumea occidentală. În 1972, în SUA, se eliberau 77 milioane de reţete pentru substanţele benzodiazepinice, ceea ce totalizează 200 milioane de dolari.

Din acest motiv, benzodiazepinele constituie un grup de substanţe psihotrope cu risc crescut pentru dependenţă şi toxicomanie.

Farmacokinetica benzodiazepinelor este raportată de obicei la durata lor de acţiune (timpul existent între instalarea efectului terapeutic şi eliminarea medicamentului); în funcţie de aceasta benzodiazepinele se grupează în patru mari categorii, şi anume:

- Benzodiazepine (BZD) cu acţiune de lungă durată, peste 50 ore (clordiazepoxid – Diazepam).
- BZD cu acţiune intermediară, între 5 şi 24 ore (Nitrazepam).
- BZD cu acţiune scurtă, între 5 şi 10 ore (Alprazolam).
- BZD cu acţiune ultrascurtă, sub 5 ore (Triazolam, Midazolam).

Clasificarea în funcţie de durata de acţiune şi de efectul clinic este redată în tabelul II.

TABELUL II

Clasificarea BZD după durata de acţiune şi efectul clinic

Durată de acţiune	Produsul	Anxiolitic	Sedativ/Hipnotic	Anticonvulsivant
Ultrascurtă	Midazolam	+	+++	
	Triazolam	+	+++	
Scurtă	Alprazolam	+	+	+
Intermediară	Bromazepam	++	+++	+
	Estazolam	+		
	Halazepam	++		
	Lorazepam	+++	+	++
	Oxazepam	++	+	
	Temazepam	+	+++	+
Lungă	Clordiazepoxid	++		
	Clonazepam	+		
	Clorazepat	++	+	+++
	Diazepam	+++	++	+
	Flurazepam	+	+++	
	Ketazolan	++		
	Nitrazepam	+	+++	++
	Prazepam	++		
	Quazepam	+	+++	+

BENZODIAZEPINELE CU DURATĂ LUNGĂ DE ACŢIUNE

Cunoaşterea acestor date este importantă din două puncte de vedere:

– tendinţa de acumulare la BZD cu acţiune lungă şi intermediară favorizează apariţia efectelor secundare ce scad complianţa la tratament;

– la această categorie de benzodiazepine, riscul vital în condiţiile intoxicaţiei voluntare sau accidentale este amplificat.

Acţionează prin metaboliţi activi cu tendinţă de acumulare, dar şi cu riscul apariţiei fenomenelor de sevraj la întreruperea bruscă a medicaţiei. Sunt substanţe greu de suportat de către persoanele în vârstă, la care se instalează rapid fenomenul de acumulare cu somnolenţă pronunţată, ataxie şi relaxare musculară.

Cele mai cunoscute medicamente din această categorie sunt: Clordiazepoxidul, Diazepamul şi Flurazepamul.

BENZODIAZEPINELE CU DURATĂ MEDIE ŞI SCURTĂ DE ACŢIUNE

Efectul farmacologic se datorează mai puţin metaboliţilor activi, şi mai curând substanţei propriu-zise, iar riscul de acumulare este mai scăzut. Sunt mai bine tolerate de persoanele în vârstă sau de pacienţii cu fenomene de insuficienţă hepatică sau renală.

Medicamentele cele mai utilizate sunt: Flunitrazepamul, Bromazepamul, Lorazepamul, Temazepamul, Oxazepamul.

BENZODIAZEPINELE CU ACŢIUNE ULTRASCURTĂ

Triazolamul este utilizat ca hipnotic.

Midazolamul este utilizat ca inductor anestezic, dar folosit şi în urgenţele psihiatrice ca adjuvant al terapiei antipsihotice.

FARMACODINAMICA MEDICAŢIEI BENZODIAZEPINICE

La administrarea pe cale intravenoasă penetrează cu uşurinţă bariera hemato-encefalică prin difuziune pasivă /dependentă de liposolubititatea substanţei şi pH-ul acesteia:

Diazepamul difuzează foarte rapid instalându-şi efectul terapeutic în câteva minute, motiv pentru care rămâne medicamentul de elecţie în statusul epileptic, psihozele alcoolice şi adjuvant al medicaţiei antipsihotice în urgenţele psihiatrice majore.

Lorazepamul are o lipofilie moderată, cu efecte terapeutice instalate mai lent, dar care persistă timp mai îndelungat având o distribuţie de înaltă afinitate pentru receptorii GABA, motiv pentru care este utilizat în tratamentul stărilor de agitaţie psihomotorie din schizofrenie.

Midazolamul prezintă caracteristici similare Lorazepamului.

Observaţie. *La administrarea intravenoasă a acestor benzodiazepine există riscul depresiei centrului respirator şi favorizarea bronhospasmului, motiv pentru care utilizarea, chiar în situaţii de urgenţă, trebuie să fie asistată de medic specializat în terapie intensivă şi intervenţii de urgenţă.*

La administrarea intramusculară, toate benzodiazepinele, cu excepţia Midazolamului, au o absorbţie lentă, variabilă şi imprevizibilă. Aceasta depinde şi de locul de injectare, observându-se că administrarea în muşchiul deltoid asigură o absorbţie mult mai eficientă. Cel mai rapid efect, la administrarea pe cale intramusculară, se obţine cu Midazolam – în 30 minute de la injectare.

Administrarea pe cale orală este dependentă de o multitudine de factori ce ţin de proprietăţile fizico-chimice intrinseci şi formula farmacologică a preparatului, dar şi de integritatea tractului gastro-intestinal şi a funcţiei hepatice. Diazepamul şi Prazepamul sunt medicamentele cu absorbţia cea mai rapidă pe cale orală.

Administrarea repetată a benzodiazepinelor poate conduce la fenomenul de toleranţă sau de adaptare a receptorilor post-sinaptici, ceea ce face necesară creşterea dozelor pentru obţinerea efectului anxiolitic. Acest mecanism stă la baza fenomenelor de dependenţă şi a potenţialului toxicomanic.

Benzodiazepinele îşi exercită efecte asupra:

Sistemului nervos central. La acest nivel benzodiazepinele antrenează apariţia rapidă pe EEG a ritmurilor beta cu dispariţia ritmului alfa. Este un indicator clinico-biologic al responsivităţii la terapia cu BZD. Provoacă diminuarea debitului

sanguin cerebral şi a consumului metabolic, ca şi a necesarului de oxigen. Benzodiazepinele protejează în acest fel masa cerebrală de efectele hipoxice.

Sistemului cardio-vascular. Efectele cardio-vasculare sunt dominate de o diminuare a activităţii, cu scăderea presiunii sistolice şi a presiunii pulmonare, printr-un efect probabil vasodilatator. Reduc consumul miocardic de oxigen. Din aceste considerente, benzodiazepinele sunt medicamente utile în tratamentul unor afecţiuni cardio-vasculare. Flunitrazepamul administrat intravenos provoacă o scădere spectaculoasă a tensiunii arteriale la persoanele în vârstă.

Sistemului respirator. Efectele respiratorii sunt demne de luat în consideraţie, întrucât benzodiazepinele au un efect depresor asupra centrului respirator din bulb independent de doza utilizată. De asemenea, administrarea benzodiazepinelor este riscantă la pacienţii cu insuficienţă respiratorie obstructivă, întrucât antrenează fenomene bronhoplegice.

Benzodiazepinele pot fi clasificate în funcţie de principalele efecte clinice (tabelul III).

TABELUL III

Efectele terapeutice diferenţiate ale benzodiazepinelor

Medicamentul	Anxiolitic	Anticonvulsivant	Miorelaxant	Hipnotic	Sedativ
Lorazepam	++	+++	+	+	+++
Diazepam	++	+	+++	++	+
Temazepam	+	±	+	+++	±
Clonazepam	±	+++	++	+	±
Nitrazepam	+	++	+	+++	±
Clobazam	++	+++	+	±	±

Benzodiazepinele pot fi împărţite după eficacitatea lor clinică, în mai multe subclase, clasificare discutabilă din punctul de vedere al evidenţelor clinice, dar eficientă în scop didactic:

- Anxiolitice (Diazepam, Medazepam, Clordiazepoxid);
- Hipnoinductoare (Nitrazepam, Flunitrazepam);
- Anticonvulsivante (Diazepam, Nitrazepam, Clonazepam);
- Miorelaxante;
- Antidepresive (Alprazolam);
- Sedative (Clorazepat dipotasic, Lorazepam);
- Timoreglatoare (Clonazepam, medicament ce pare a avea şi acţiune antimaniacală);
- Inductori ai anesteziei (Midazolam).

Benzodiazepinele pot fi clasificate şi în funcţie de puterea acţiunii sedative, clasificare utilă în practica terapeutică, în condiţiile asocierii cu alte medicamente psihotrope (tabelul IV):

TABELUL IV

Clasificarea BZD în funcţie de intensitatea acţiunii sedative

Benzodiazepine cu acţiune sedativă slabă	Bromazepam, Tamazepam
Benzodiazepine cu efect sedativ mediu	Clordiazepoxid, Clobazam, Cloxazolam, Diazepam, Ketazolam, Medazepam, Nordazepam, Oxazepam, Alprazolam, Prazepam, Tofisopam, Clotiazepin
Benzodiazepine cu efect puternic sedativ (dependent de doză)	Clorazepat dipotasic, Lorazepam

Indicaţiile terapeutice ale BZD sunt legate de principalele acţiuni farmacodinamice – anxiolitică, sedativ–hipnotică, miorelaxantă, anticonvulsivantă. Pentru fiecare efect trebuie alese acele substanţe care manifestă mai intens acţiunea corespunzătoare. De aici rezultă pe de o parte necesitatea de a cunoaşte *spectrul farmacodinamic* al BZD, iar pe de altă parte, posibilitatea de a acoperi nevoile terapeutice cu câteva substanţe active. Un al doilea criteriu de utilizare şi selecţie îl constituie *profilul farmacocinetic*. Indicaţiile de bază ale diferitelor BZD sunt:

– stări psihice caracterizate prin anxietate, tensiune, agitaţie (Diazepam, Clordiazepoxid, Clorazepat, Medazepam, Alprazolam);

– tratamentul sindroamelor de abstinenţă alcoolică (Diazepam, Alprazolam, Midazolam);

– convulsii: status epileptic, *petit mal*, spasme infantile (Clonazepam, Diazepam, Nitrazepam, Clobazam);

– insomnii şi alte tulburări de somn (Nitrazepam, Flunitrazepam, Tetrazepam – BZD cu durată de acţiune scurtă sau intermediară);

– spasme musculare, distonii (Diazepam);

– sedare preoperatorie, adjuvant în analgezie (Diazepam, Midazolam);

– akatisie post-neuroleptică;

– sedare în agitaţia severă (Midazolam i.v.);

– potenţează efectul neurolepticelor (schizofrenie, manie);

– depresii (Alprazolam);

– profilaxia bolii afective (Clonazepam);

– atacuri de panică şi agorafobie (Clonazepam, Alprazolam);

– catatonie (Lorazepam).

Efectele adverse sunt reduse ca număr şi, de obicei, dispar la ajustarea dozelor:

– efecte asupra SNC: fatigabilitate, slăbiciune, confuzie, tulburări de concentrare, nistagmus, cefalee, disartrie, oboseală musculară, incoordonare, amnezie anterogradă; comparativ cu hipnoinductoarele nonbenzodiazepinice, acestea din urmă creează un evident disconfort diurn după utilizare (6);

– agitaţie paradoxală: insomnie, halucinaţii, coşmaruri, euforie, raptusuri violente;

– confuzie şi dezorientare, în special la vârstnici, unde efectul anticolinergic al medicaţiei de tip antiparkinsonian poate fi potenţat de benzodiazepine, creând condiţiile neurobiologice de declanşare a *delirium*-ului (7);

– dificultăţi sexuale;

– detresă respiratorie/apnee la doze excesive.

Interacţiunile medicamentoase ale BZD sunt redate în tabelul V.

TABELUL V

Interacţiuni medicamentoase ale BZD

Medicamentul	Exemple	Interacţiuni
Alopurinol		Scade metabolismul BZD, crescând efectul acestora
Inhibitori ai recaptării serotoninei	Fluoxetina Paroxetina	Scad metabolismul BZD, crescând efectul acestora
Cafeină		Contracarează sedarea, accentuând insomnia
Cloramfenicol		Scade metabolismul BZD, crescând efectul acestora
Cimetidină		Scade metabolismul BZD, crescând efectul acestora
Depresante ale SNC	Antidepresive Alcool Barbiturice	Cresc deprimarea SNC
Digoxină		Scade metabolismul şi eliminarea digoxinei
Disulfiram		Scade metabolismul BZD
Eritromicină		Reduce metabolismul Midazolamului, crescând nivelul plasmatic
Contraceptice orale		Scad metabolismul BZD, crescând efectul acestora
Isoniazid		Scade metabolismul BZD, crescând efectul acestora
Litiu		Creşte incidenţa disfuncţiilor sexuale în asociere cu Clonazepamul
Neuroleptice	Clozapina	Cresc sedarea, hipersalivaţia, hipotensiune, delir, cresc ataxia şi nivelul alprazolamului

O atenţie specială trebuie acordată asocierii BZD cu alte psihotrope, date fiind efectele adverse riscante:

– asocierea BZD cu antipsihotice potenţează efectul acestora asupra simptomelor pozitive, sedarea şi anxioliza, influenţează simptomele extrapiramidale, diminuând akatisia;

– asocierea BZD cu antidepresive este indicată atunci când se utilizează antidepresive dezinhibitorii, dar unele benzodiazepine pot avea un efect antidepresiv complementar (Alprazolam). Utilizarea în exces a benzodiazepinelor în tulburarea depresivă poate creşte riscul dependenţei, complianţa la tratament fiind semnificativ diminuată pentru antidepresive în momentul apariţiei sindromului de discontinuitate la benzodiazepine.

Asocierea cu substanţe barbiturice este nerecomandată în tulburările psihiatrice.

Asocierea a două benzodiazepine are o indicaţie limitată, fiind rezervată situaţiilor de extremă urgenţă, ţinând cont de riscurile amplificate prin sumarea efectelor sinergice.

Buspirona

Mecanismul de acţiune nu este complet elucidat, dar s-a constatat un efect marcat asupra transmisiei serotoninergice (administrarea cronică produce perturbări la nivelul 5-HT2), precum şi efect asupra activităţii noradrenergice şi dopaminergice.

Buspirona are un mecanism de acţiune specific asupra receptorilor 5HT1A (autoreceptori presinaptici), exercitând un efect de agonist parţial. Răspunsul terapeutic se obţine în aproximativ două săptămâni, timpul de latenţă fiind similar cu latenţa răspunsului la substanţe antidepresive.

În plus, proprietăţile farmacologice ale Buspironei indică o acţiune de blocare a receptorilor corticotropinei, acţionând asupra axei hipofizo-hipotalamo-cortico-suprarenaliene în condiţii de stres şi diminuând semnificativ agresiunea glicocorticoidă. Pe baza acestor date, Buspirona poate deveni un aliat terapeutic important în tratamentul tulburărilor anxioase şi depresive declanşate de condiţii psiho-traumatice, asigurând o neuroprotecţie importantă prin diminuarea nivelului glicocorticoizilor endogeni.

Buspirona este un puternic anxiolitic, putând fi administrat în doză de 3-5 mg/zi, pentru o perioadă de minimum 14 zile în vederea obţinerii efectului anxiolitic. Preparatul trebuie utilizat în doze moderate la pacienţii vârstnici şi la cei cu insuficienţe hepatice sau organice grave.

Indicaţiile Buspironei sunt multiple, datorită efectelor clinice complexe şi proprietăţilor farmacokinetice avantajoase (absorbţie orală rapidă şi completă, biotransformare intensă la primul pasaj hepatic).

Indicaţii generale:

– anxiolitic în:
  - anxietate cronică, situaţii când sedarea indusă de alte substanţe poate fi periculoasă,
  - pacienţi cu antecedente de consum abuziv de alcool/medicamente;

– potenţează efectul anti-obsesional al inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei sau al clomipraminei;

– efect antidepresiv când coexistă anxietate;

– eficacitate în insomnia cu anxietate;

– poate fi folositor în sevraj nicotinic;

– tratamentul agitaţiei, agresivităţii şi comportamentului antisocial.

Indicaţii bazate pe evidenţe şi prezente în majoritatea ghidurilor terapeutice:

– tratamentul pe termen scurt (sub 6 luni) se referă la tulburările de anxietate generalizată, în doze de 5-15 mg/zi. Tratamentul pe termen lung nu beneficiază de evidenţe;

– tratamentul depresiei rezistente ca mijloc de augmentare a efectelor substanţelor de tip SSRI (atenţie la riscul declanşării sindromului serotoninergic);

– tratamentul tulburării obsesivo-compulsive rezistente ca augmentator.

Efectele adverse de intensitate medie sunt reprezentate de sedarea fără afectarea funcţiilor cognitive şi psihomotricităţii: cefalee, ameţeli, iritabilitate, fatigabilitate, parestezie. Buspirona reprezintă o moleculă utilă în tratamentul anxietăţii şi al altor tulburări psihiatrice datorită riscului de dependenţă fizică şi psihică scăzut; nu potenţează ca agent de augmentare efectul toxic al litiului, alcoolului şi benzodiazepinelor; are efect miorelaxant şi sedativ relativ mic în comparaţie cu benzodiazepinele.

Principalele **contraindicaţii** ale Buspironei sunt reprezentate de sarcină şi epilepsie.

Interacţiunile medicamentoase cu alte grupe de substanţe psihotrope sunt prezentate în tabelul VI.

TABELUL VI

Principalele interacţiuni medicamentoase ale Buspironei

Medicamentul	Exemple	Interacţiuni
Antidepresive IMAO Inhibitori ai recaptării 5-HT	Phenelzina, Tranylcypromina Fluoxetina, Fluvoxamina	Creşte tensiunea arterială Creşte efectul anti-obsesional
Benzodiazepine	Diazepam	Creşte nivelul BZD
Neuroleptice	Haloperidol	Creşte nivelul neurolepticului

Derivaţi de tip carbamat

Meprobamatul este un preparat derivat din tioalcool cu acţiune anxiolitică, sedativă şi miorelaxantă. Este indicat în tratamentul sindromului de sevraj alcoolic şi în psihozele alcoolice acute. În doze de 1200-1600 mg/zi. În asociere cu substanţe antiacide în preparate complexe este utilizat în tulburările psiho-somatice din boala ulceroasă. Are o toleranţă relativ bună, putând fi folosit la persoanele în vârstă. Riscul de dependenţă este pronunţat, utilizarea sa fiind limitată în clinica psihiatrică.

Tetrabamatul este un complex de sinteză, grupând două molecule de febarbamat cu o moleculă de difebarbamat şi o moleculă de fenobarbital, această ultimă moleculă fiind eliberată progresiv. Este un medicament cu acţiune tranchilizantă şi toleranţă bună, lipsit de acţiune hipnoinductoare. Este utilizat frecvent în tratamentul sindromului de sevraj alcoolic sau medicamentos, acţionând spectaculos

asupra următoarelor simptome: tremurătura generalizată, hiperemotivitatea şi anxietatea, simptomele neurovegetative, simptomele neurovegetative, agresivitate.

În doze mari, Tetrabamatul poate înlocui Clormetiazolul în tratamentul *predelirium*-ului tremens, mai ales când acest preparat are contraindicaţii. Tetrabamatul se găseşte sub formă de capsule de 100 mg (febarbamat 50 mg + difebarbamat 35 mg + fenobarbital 15 mg) şi capsule de 300 mg (Tetrabamat). Dozele uzuale sunt:

- sindroame anxioase – 100-300 mg/zi;
- sindromul de sevraj – 300-900 mg/zi;
- *predelirium tremens* (psihoza alcoolică subacută) – 900-1200 mg/zi.

Medicamente beta-blocante

Principalul lor efect constă în diminuarea anxietăţii însoţite de tulburări somatice, ca şi în combaterea efectelor psiho-somatice induse de stres.

Indicaţiile psihiatrice ale beta-blocantelor sunt următoarele:

- stări de anxietate, cu sau fără simptome somatice;
- depresie endogenă, ca adjuvant al tratamentului antidepresiv;
- alcoolism şi dependenţă la drog, inclusiv sindroamele de sevraj;
- tratamentul unor forme rezistente de schizofrenie în doze mari.

Principalul reprezentant al acestei clase este propanololul, cu utilizare limitată în clinica psihiatrică din cauza riscurilor cardio-vasculare.

Alte substanţe psihotrope cu efect tranchilizant-anxiolitic

ANTIHISTAMINICE SEDATIVE

Hidroxizinul este un anxiolitic cu eficacitate clinică mulţumitoare în stările nevrotice. Utilizarea sa este indicată în tulburările anxioase psihogene, are o toleranţă bună, putând fi administrat şi persoanelor în vârstă sau celor cu afecţiuni cardio-vasculare sau somatice severe. Dozele uzuale au o fiabilitate mare, oscilând în funcţie de intensitatea tulburării anxioase între 10-400 mg/zi. Administrarea de lungă durată antrenează efecte sedative excesive şi riscul creşterii în greutate şi/sau al sindromului metabolic.

BENZOCTAMIDE

Tacitine este reprezentantul principal ce poate fi utilizat atât pe cale orală, cât şi pe cale parenterală, i.m. sau i.v. Poate fi asociat în perfuzie cu substanţe antidepresive sau în tratamentul sevrajului toxicomanilor dependenţi de heroină. Tacitine se

găseşte sub formă de drajeuri de 5 mg şi 10 mg, fiole de 2 ml de 10 mg. Doza zilnică uzuală este de 15-60 mg.

Alte substanţe psihotrope cu efect anxiolitic sau hipnoinductor

Neuroleptice sedative care, în doze mici, au un puternic efect anxiolitic. Cele mai utilizate sunt: Levomepromazina, Tioridazina, Perimetazina şi Alimemazina.

Antipsihoticele din a doua generaţie, cu efect predominant sedativ (Quetiapina, Olanzapina).

Antidepresive sedative sau anxiolitice, triciclice (Trimipramina, Amitriptilina), tetraciclice (Maprotilina, Mianserina) sau noi antidepresive (Trazodona, Mirtazapina).

Substanţe anxiolitice cu efect hipnotic – medicaţia hipnoinductoare

Cu toate că efectul asupra anxietăţii în sine este mai slab pronunţat, având în vedere efectul hipnotic şi, prin aceasta, efectul anxiolitic indirect, considerăm necesară prezentarea următoarelor produse:

Zolpidemul – derivat imidopiridinic, induce somnul (hipoinductor), creşte durata somnului dar nu modifică stările fiziologice ale acestuia. Nu dispune de efect anxiolitic, miorelaxant şi anticonvulsivant, deşi are ca mecanism de acţiune un model apropiat de benzodiazepine, blocând situs-urile de legare GABA-ergice. Din punct de vedere farmacokinetic se absoarbe rapid şi realizează un peak plasmatic la 1-2 ore după administrare. Timpul de înjumătăţire este de 2,5 ore, metabolizarea este hepatică, iar metaboliţii sunt lipsiţi de acţiune psihotropă. Doza utilă este de 5-10 mg. Medicamentul este bine tolerat, dar poate produce unele stări confuzionale la persoanele tarate şi la vârstnici. Riscul de dependenţă este mic, iar fiabilitatea este crescută (la doze de 400 mg nu s-au înregistrat cazuri letale). Antidepresivele triciclice, neurolepticele şi alcoolul potenţează sedarea şi favorizează stările confuzionale.

Zopiclona este o ciclopirolonă cu proprietăţi farmacologice asemănătoare benzodiazepinelor, acţionând asupra receptorilor GABA; are efect: hipnotic, sedativ-anxiolitic, miorelaxant, anticonvulsivant. Efectul hipnotic se caracterizează prin creşterea duratei şi calităţii somnului, micşorând numărul trezirilor nocturne. Farmacokinetica se caracterizează prin absorbţia rapidă, metabolizare hepatică cu timp de înjumătăţire 5 ore, timp mult crescut la bolnavii cu suferinţe hepatice cronice şi la vârstnici. Doza uzuală este de 7,5 mg/zi. Are un risc moderat de a produce dependenţă, iar întreruperea bruscă a unui tratament cu Zopiclonă poate produce sindromul de sevraj. *Efecte secundare:* somnolenţă diumă, hipotonie musculară, amnezie anterogradă, ameţeli, pseudosindrom ebrios, cefalee, astenie, iritabilitate.

Metiprilona este un hipnotic piperidindionic (asemănător barbituricelor din punct de vedere farmacologic) cu efecte secundare multiple ce îi limitează utilitatea. Are efect de scurtă durată, iar timpul de înjumătăţire este de 4 ore.

Metaqualona este un derivat quinazolonic cu următoarele efecte: hipnotice, sedative-anxiolitice; anestezic local; antihistaminic; antispastic şi antitusiv. Efectul hipnotic este de durată scurtă sau medie şi produce modificări ale somnului cu REM. Se absoarbe rapid, este metabolizat hepatic, având şi o acţiune enzimoinductoare, iar timpul de înjumătăţire este mare (10-43 ore). În consecinţă, fenomenele secundare sunt frecvente şi poate provoca polineuropatii periferice. Doza utilă este de 100-300 mg/zi. Dezvoltă dependenţă medicamentoasă, iar utilizarea este „cu risc" datorită marjei de siguranţă limitate.

Clormetiazolul dispune de un efect hipnotic puternic, fiind indicat în tratamentul de scurtă durată al insomniilor severe la vârstnici; provoacă o sedare medie. Doza utilă este de 250-500 mg.

Melatonina – substanţă neurohormonală endogenă ce asigură reglarea ritmurilor circadiene şi induce somnul în condiţii de neuroprotecţie şi cardioprotecţie superioară. Efectele melatoninei sunt complexe şi conferă moleculei un dinamism de utilizare farmacologică încă insuficient explorat:

- efect antimutagen şi protector genetic;
- efect antioxidant;
- efect antiapoptotic şi neuroprotectiv;
- efect asupra metabolismului glucozei şi lipidelor;
- potenţial efect antioncogen (cancer de sân).

În majoritatea tratatelor de psihofarmacologie, substanţele hipnoinductoare validate prin evidenţe clinice sunt divizate în două mari categorii, şi anume:

- substanţe hipnoinductoare de tip benzodiazepinic (Triazolam, Temazepam, Estazolam, Flurazepam, Quazepam);
- agonişti benzodiazepinici cu efect hipnoinductor (Zaleplon, Zolpidem Zolpidem ER, ezopiclon).

Utilizarea substanţelor benzodiazepinice în scop anxiolitic sau hipnotic este asociată cu riscul dezvoltării dependenţei mai ales în terapia de lungă durată, sau cu sindromul de discontinuitate, în condiţiile sistării terapiei cu benzodiazepine.

Sindromul de discontinuitate la benzodiazepine *(Benzodiazepine withdrawal syndrome)* se poate instala atât după sistarea brutală cât şi treptată a medicaţiei benzodiazepinice, angrenând un polimorfism de mecanisme fiziopatologice, a căror expresie clinică este reprezentată de creşterea anxietăţii cu atacuri de panică, dilatarea pupilelor, crampe musculare, insomnie, ameţeli şi tulburări de echilibru, creşterea frecvenţei micţiunilor, simptome care în condiţia asocierii cu o substanţă de tip SSRI complică diagnosticul diferenţial faţă de sindromul serotoninergic.

Sistarea bruscă a medicaţiei de tip benzodiazepinic provoacă convulsii sau stare catatonică de tip pernicios, amplifică neliniştea şi riscul suicidar, hipertermie, stare confuzională, comportament de tip halucinator cu manifestări de tip violent,

simptome care, în condiţiile asocierii cu o substanţă antipsihotică, pot crea dificultăţi serioase de diagnostic diferenţial cu sindromul neuroleptic malign.

Tratamentul simptomului de sevraj benzodiazepinic constituie o urgenţă, impunând depistarea precoce, asistenţa în condiţii de terapie intensivă, care să permită reechilibrarea hidro-electrolitică şi monitorizarea, iar din punctul de vedere al eficienţei medicamentoase propriu-zise, rezultate relativ pozitive au fost obţinute cu carbamazepina, clonidina şi propranololul.

Utilizarea benzodiazepinelor este considerată în general excesivă, studii epidemiologice reliefând faptul că aceste substanţe sunt utilizate anual de 11% din populaţie, dintre care 80% pentru mai puţin de 4 luni, 5% între 4 şi 12 luni, iar 15% peste 12 luni. Ca atare, trebuie prescrise cu prudenţă în tulburările anxioase sau în insomnie, limitarea utilizării lor fiind dictată de riscul de dependenţă şi sevraj. Pe baza acestor date, cercetarea fundamentală psihofarmacologică urmăreşte diversificarea substanţelor cu efect anxiolitic sau hipnoinductor, care să prezinte siguranţă în administrare şi risc scăzut pentru dependenţă sau sevraj.

Bibliografie

Anisimov V.N. – Effects of Exogenous Melatonin – A Review, Toxicologic Pathology, 2003, 31, 589–603.

Doghramji K, Grewal R, Markov D. – Evaluation and Management of Insomnia in the Psychiatric Setting, Focus, Fall 2009, VII, 4.

Mellinger G.D. – Prevalence and Correlates of the Long-term Regular Use of Anxiolytics. JAMA, 1984; 25: 375-379.

Mohler H., Fritschy J.M., Rudolph U. – A New Benzodiazepine Pharmacology, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2002, 300, 1.

Nutt D.J., Malizia A.J. – New insights into the role of the GABAA-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder, The British Journal of Psychiatry, 2001, 179, 390-96.

O'Brien C.P. – Benzodiazepine use abuse and dependence. J.Clin. Psychiatry, 2005, 66, Suppl. 12, 28-33.

Rupprecht R.R. – Effects of tiagabine on cholecystokinintetrapeptide (CCK-4) induced anxiety in healthy volunteers, Depression and Anxiety, 2003, 18,140–143.

Sandford J.J., Argyropoulos S.V., Nutt D.J. – The psychobiology of anxiolytic drugs. Part I: basic neurobiology, Pharmacology and Therapeutics, 2000, 197-212.

Zwanzger P., Eser D., Padberg F., Baghai T.C., Schule C., Rotzer F., Ella R., Moller H.J., Tune L.E., Bylsma F.W. – Benzodiazepine-Induced and Anticholinergic-Induced Delirium in the Elderly, International Psychogeriatrics,1991, 3, 397-408.

Antipsihoticele convenţionale (neurolepticele)

V. Marinescu, D. Prelipceanu

Denumirea de neuroleptice (NL) se referă la capacitatea acestor medicamente de a produce efecte neurologice specifice (ex. parkinsonism) pe lângă efectul terapeutic propriu-zis, antipsihotic şi sedativ. Toate antipsihoticele ameliorează simpto-

mele psihotice, care includ halucinaţii, idei delirante, tulburări formale de gândire, comportament bizar, agitaţie. Tratamentul cu antipsihotice convenţionale (NL standard/clasice/antipsihotice de primă generaţie) remite psihoza în proporţie de 40-75%, restul pacienţilor rămânând simptomatici la sfârşitul tratamentului şi fiind consideraţi rezistenţi sau parţial responsivi la tratament (Miyamoto, 2003).

În 1957, Delay şi Deniker au descris cinci criterii de activitate ale neurolepticelor: crearea unei stări de indiferenţă psihomotorie, eficacitatea faţă de stări de excitaţie şi agitaţie, reducerea progresivă a tulburărilor psihotice acute şi cronice, producerea de sindroame extrapiramidale şi vegetative, efecte subcorticale dominante. Neurolepticele au acţiune de blocare asupra sistemelor dopaminergice centrale (nigrostriatal, mezolimbic, mezocortical, tuberoinfundibular); unele au de asemenea acţiune colinergică, cât şi noradrenergică, ceea ce duce la efecte neurologice, neurovegetative, neurohormonale, răsunet cardiovascular. Pe modelul animal toate NL au efect sedativ şi depresor, scad motilitatea spontană, scad reacţia la stimuli, scad agresivitatea, sunt hipotermizante şi analgetice, provoacă ptoză palpebrală corectată prin antidepresive şi amfetamine; la o doză variabilă NL provoacă întotdeauna catalepsie, simptom caracteristic care le distinge de alte psiholeptice şi în special de tranchilizante; această catalepsie e legată de blocajul receptorilor dopaminergici ai nucleilor striaţi; toate NL sunt antiemetice. Ele potenţează efectele sedative ale altor depresoare centrale. Activitatea asupra receptorilor dopaminergici nu rezumă efectele biochimice ale NL pentru că acţionează adesea şi pe receptorii alfa-adrenergici, iar inconstant pot avea activitate anticolinergică, antihistaminergică, antiserotoninergică.

Prima clasificare importantă a fost cea a lui Lambert şi Revol (1960), care au situat neurolepticele pe o axă *de la cel mai sedativ spre cel mai incisiv.* Clasificarea a fost modificată de Deniker (1977):

1. *Neurolepticele sedative* exercită de preferinţă o dublă activitate (antiexcitatorii reducerea excitaţiei delirante, antianxioase controlul angoasei schizofrene). Se administrează în stările psihotice delirante, de exemplu levomepromazina (Nozinan) sau clorpromazina (Largactil).

2. *Neurolepticele polivalente („incisive")* prezintă atât efecte sedative (antianxioase şi antiexcitatorii), cât şi efecte dezinhibitoare şi antipsihotice. Predominanţa uneia sau alteia dintre acţiuni depinde de doza utilizată şi de durata tratamentului; de exemplu: haloperidolul, flufenazina (fenotiazină piperazinată), flupentixol (Fluanxol) şi forma R (decanoat de fluanxol).

3. *Neuroleptice dezinhibitorii.* Active pe formele deficitare ale schizofreniei. Dezinhibiţia se efectuează îndeosebi asupra afectelor, modificând indiferenţa şi inerţia emoţională. Sulpiridul (Eglonyl, Dogmatil) este o benzamidă substituită cu acţiune dezinhibitorie în doze mici (până la 3-400 mg pe zi) şi antidelirantă în doze mari (400-1000 mg pe zi). Se condiţionează sub formă de comprimate de 200 mg, gelule de 50 mg, fiole de 100 mg. Pimozid (ORAP) este o difenil-butyl-piperidină – doze 1-12 mg/zi. Acţiune dezinhibitoare netă. Toleranţă bună.

În prezent, este mai utilă o împărţire a antipsihoticelor în *antipsihotice tipice* (cu potenţă înaltă şi cu potenţă joasă) şi *antipsihotice atipice,* având în vedere diferenţele farmacologice existente între aceste subgrupe. Termenul de „potenţă" înaltă sau joasă nu se referă la eficacitatea clinică a preparatului, ci la doza în mg necesară pentru un efect antipsihotic echivalent (aceste niveluri de potenţă pot constitui şi o orientare de dozare adecvată la schimbarea antipsihoticelor între ele). Potenţele sunt valori tipice, dar nu trebuie să uităm şi de sensibilitatea individuală a pacienţilor, o realitate pe care medicul psihiatru o ia totdeauna în calcul. Antipsihoticele cu potenţă joasă *(neurolepticele sedative)* sunt caracterizate prin efecte anticolinergice mai importante, hipotensiune ortostatică şi activitate sedativă mai accentuată, iar antipsihoticele cu potenţă înaltă *(neurolepticele incisive),* prin efecte extrapiramidale mai importante, care impunea tratament corector cu antiparkinsoniene. Experienţa clinică a arătat că de fapt doza sedativă este adesea mai înaltă decât doza antipsihotică necesară. Utilizarea unor doze sedative creşte disconfortul pacientului deoarece cresc efectele secundare, de aceea pentru sedare se preferă asocierea la antipsihotic a unei BZD.

De la apariţia neurolepticelor, tratamentul implică dozarea crescătoare până la efectul terapeutic sau apariţia unor efecte secundare intolerabile. Acest mod dogmatic de dozare s-a modificat în timp odată cu studiile privind nivelurile plasmatice terapeutice, gradul de ocupare a receptorilor etc. Antipsihoticele au, în general, un timp lung de înjumătăţire. Aceste medicamente şi metaboliţii lor se vor acumula în ţesuturi până la atingerea unui echilibru de saturare prin dozare continuă. La aceşti compuşi cu timp lung de înjumătăţire, administrarea într-o priză unică este terapeutic echivalentă cu doze multiple pe zi, ceea ce este important având în vedere complianţa slabă a pacienţilor. Administrarea la culcare poate avea avantajul utilizării proprietăţilor sedative ale antipsihoticelor. Trecerea de la administrarea injectabilă la administrarea orală presupune o ajustare a dozei, dată fiind biodisponibilitatea diferită, dozele fiind crescute de 1-4 ori faţă de echivalentul injectabil. Trecerea de la dozarea orală la injecţiile *depôt* nu prezintă o unitate de opinii în privinţa dozelor, datele fiind foarte diferite. Nu există o schemă universal aplicabilă în tratamentul de menţinere, doza şi intervalul dintre injecţii trebuie să fie individualizate.

Apariţia clinică a efectului antipsihoticelor necesită o perioadă de câteva zile-săptămâni. Efectul de liniştire/sedare apare primul, de cele mai multe ori în primele ore după administrare, efectul antipsihotic instalându–se mai târziu (câteva zile, chiar săptămâni). O probă terapeutică trebuie să dureze cel puţin 6 săptămâni pentru a evalua eficacitatea sa la un anumit pacient. În cazul Clozapinei se recomandă chiar perioade mult mai lungi de probă deoarece s-a remarcat uneori o instalare mai lentă, dar progresiv favorabilă a efectelor, chiar până la un an. Din păcate însă, efectele secundare apar din prima sau a doua zi. Poate exista o diferenţă de răspuns între pacienţi şi, de aceea, uneori este necesară schimbarea antipsihoticului dacă nu a dus la rezultate favorabile. Consemnarea atentă a tratamentului este utilă pentru informarea ulterioară deoarece un medicament care nu a dat rezultate, în principiu nu

va fi util nici mai târziu. În schimb un medicament care s-a dovedit util are şanse să fie eficient şi în viitor.

Tratamentul cu doze intermitente ar putea creşte riscul de diskinezie tardivă. Aceasta ar fi mai curând de corelat cu tratamentele neuroleptice intermitente efectuate la pacienţi cu tulburări afective şi ar reflecta o sensibilitate a acestui tip de pacienţi la neuroleptice. Oricum, pacienţii care necesită tratamente neuroleptice continue vor primi cele mai mici doze posibile pentru a controla simptomatologia psihotică.

Tratamentul de menţinere cu neuroleptice şi-a dovedit rolul în prevenirea recurenţelor psihotice şi a respitalizărilor schizofrenilor. Majoritatea pacienţilor beneficiază de acţiunea profilactică a tratamentului continuu. Totuşi, aproximativ 30-40% dintre pacienţii pe tratament de menţinere vor suferi un episod psihotic ulterior, dar se pare cu apariţie întârziată de administrarea tratamentului de menţinere. Se recomandă 1-2 ani de tratament pentru pacienţii la primul episod. Pacienţii trebuie să fie informaţi că au în continuare un risc mare de recădere dacă administrarea medicamentului va fi întreruptă. La cei cu episoade multiple, durata ar fi de 5 ani (un standard actual), iar în cazul celor care sunt un pericol pentru sine sau pentru alţii, în timpul oricăruia dintre episoade, tratamentul va dura nedefinit. Pentru a judeca importanţa tratamentului de întreţinere/menţinere, trebuie cunoscute consecinţele serioase ale recăderii la aceşti pacienţi. Durata recăderii nu se limitează la o perioadă circumscrisă de spitalizare care urmează reapariţiei simptomelor pozitive sau a modificărilor comportamentale. Unii pacienţi nu mai revin la nivelurile premorbide de funcţionare sau suferă consecinţe sociale ireversibile ale episoadelor succesive de boală. Se acumulează niveluri crescânde de morbiditate sub forma unor simptome reziduale sau persistente şi scăderi ale funcţionării faţă de statutul premorbid (sau anterior episodului). Acest proces de morbiditate acumulată în contextul exacerbărilor şi remisiunilor (relative) a fost descris ca deteriorare. Având în vedere această evoluţie, nu e surprinzător să observăm că răspunsul la tratament al pacienţilor în timpul primului episod de boală este diferit faţă de stadii ulterioare ale bolii. Pacienţii la primul episod au răspunsuri terapeutice mai bune la NL, sunt mai sensibili la dezvoltarea de EPS, au nevoie de doze mai mici de NL. În plus, tratamentul eficient al primului episod poate ameliora nivelul de recuperare şi rezultatul pe termen lung, deci momentul cel mai oportun pentru intervenţii optime de tratament pare să fie primul episod de boală (de aici preocuparea actuală pentru identificarea timpurie şi prevenirea psihozei). Măsurile de eficacitate antipsihotică sunt sintetizate în tabelul VII.

TABELUL VII

Măsuri de eficacitate antipsihotică

Simptome pozitive	Efecte secundare
Simptome negative	Afectare funcţională
Pacienţi refractari	Prevenirea recăderii
Simptome afective	Deficite cognitive
Deteriorare	

La întreruperea tratamentului creşte rata recăderilor, iar formele de recădere sunt mai severe, cu risc de comportament antisocial, afectarea funcţionării sociale şi profesionale. În timpul unui episod acut, antipsihoticele controlează simptomele pozitive (halucinaţii, idei delirante, tulburări de gândire), dar nu şi simptomele negative sau deficitele neurocognitive. O parte însemnată vor răspunde parţial chiar cu tratament bine adaptat. De asemenea este important de recunoscut de timpuriu semnele de recădere (cu prodrome ca disforie, anorexie, insomnie, retragere socială) pentru a iniţia cât mai repede tratamentul. Încercarea de a trata intermitent şi de a reiniţia tratamentul la primele semne de recădere nu a dat rezultate favorabile, ba chiar a dus la creşterea ratei de recădere. Tratamentul cu antipsihotice *depôt* a avut rate de recădere mai mici decât tratamentul *per os*. Aşa stând lucrurile, se pare că medicamentul ideal ar fi un atipic *depôt*. S-a văzut că pacienţii trataţi cu haloperidol depôt la doze echivalente clinic cu un NL standard prezintă o reducere cu 20% a EPS măsurate pe scala Simpson-Angus (deci apare un beneficiu nu doar de complianţă, ci şi de reducere a efectelor secundare).

Dacă studiem evoluţia schizofrenilor, observăm că o treime va recădea în doi ani de la refacerea dintr-un episod acut, iar altă parte (10-30%) va supravieţui fără tratament, fără simptome şi la un nivel similar de funcţionare de-a lungul celor doi ani. Se pare că cei cu prognostic mai bun ar avea mai multe halucinaţii auditive, mai multe trăsături depresive, perioade mai scurte de boală şi personalitate premorbidă neafectată, alături de o competenţă psihosocială mai bună.

MODUL DE ACŢIUNE A NEUROLEPTICELOR

Antipsihoticele tipice au cel puţin patru acţiuni: blocarea receptorilor (D2); blocarea receptorilor colinergici muscarinici (M1); blocarea receptorilor alfa-adrenergici (alfa 1) şi blocarea receptorilor histaminergici (H1). Antipsihoticele diferă în capacitatea lor de a bloca aceşti receptori, de unde şi diferenţa dintre profilurile lor terapeutice. **Antagonismul D2 mediază atât efectele terapeutice, cât şi unele efecte secundare.** Antagonismul se produce la nivelul celor patru căi dopaminergice din creier (calea mezolimbică, mezocorticală, nigrostriatală, tuberoinfundibulară), dar **efectiv terapeutică este doar blocarea căii mezolimbice.** Celelalte căi afectate vor genera efecte secundare, un preţ de plătit pentru a se obţine blocarea căii mezolimbice. Blocarea **căii nigrostriatale,** cale-cheie pentru controlul mişcărilor, duce la tulburări motorii de tip parkinsonian. Odată ce calea nigrostriatală se proiectează pe ganglionii bazali, parte a sistemului extrapiramidal din SNC, efectele secundare asociate cu blocarea receptorilor dopaminergici nigrostriatali constituie **reacţiile extrapiramidale** (akatisie, distonie, tremor, rigiditate, akinezie/bradikinezie, diskinezie tardivă). Dopamina şi acetilcolina sunt inter-conectate la nivelul căii nigrostriatale. Neuronii dopaminergici realizează legături postsinaptice cu neuronii coli-

nergici. *Ca urmare DA blochează eliberarea de Ach de la nivelul post-sinaptic al neuronilor colinergici nigrostriatali.* Dacă activitatea dopaminergică scade în urma blocării receptorilor dopaminergici, atunci acetilcolina devine mult mai activă şi duce la producerea de reacţii extrapiramidale (mecanismul farmacologic al reacţiilor extrapiramidale este un deficit de dopamină cu exces de acetilcolină).

Corectarea efectelor secundare extrapiramidale se face cu ajutorul unui agent anticolinergic (trihexifenidil - Romparkin, Artane, Aparkane, benztropina - Cogentin, biperiden Akineton, Desiperiden, bornaprina-Sormodren, procyclidina-Arpicoline, Kemadrine, tropatepina – Lepticur, orphenadrina – Disipal, Orfen, Norflex, etybenzatropina – Ponalide). La blocarea de lungă durată a **căii nigrostriatale prin tratament cronic cu NL se poate produce diskinezia tardivă** (DT), care apare la 10% dintre pacienţii care primesc tratament cronic cu antipsihotice clasice. Mecanismul producerii DT constă în hipersensibilizarea *(up-regulation)* receptorilor DA post-sinaptici nigrostriatali. Blocarea **căii mezocorticale ar duce la sindromul de deficit** indus de neuroleptice, care se manifestă clinic prin simptome asemănătoare simptomelor negative şi cognitive din schizofrenie, de care sunt greu de diferenţiat, pe care le accentuează, atunci când acestea sunt evidente de la începutul bolii. Alteori sindromul deficitar post-neuroleptic se instalează treptat la pacienţii cu evoluţie cronică şi tratamente îndelungate cu NL luând eventual chiar forma depresiei post-schizofren. Nu este clar cât din simptomele negative sunt datorate bolii înseşi şi cât tratamentului cu NL, cu excepţia pacienţilor netrataţi. Se consideră că simptomele negative şi unele dintre simptomele cognitive ar fi datorate unui **deficit de DA în aria prefrontală dorso-laterală**, în care ajung şi se proiectează fibrele căii mezocorticale. Cu atât mai mult, spolierea de DA pe care o exercită tratamentul cu NL va accentua aceste deficite iniţiale şi va „defectualiza" o dată în plus starea pacientului cu schizofrenie, forma cu simptome predominant negative şi cognitive. Acţiunea excitotoxică a hiperactivităţii glutamatului ar fi o cauză care ar explica în plus, prin ipoteza neurodegenerativă a schizofreniei şi prin desfăşurarea procesului neurodegenerativ şi la acest nivel, al căii mezocorticale, adâncirea deficitului din schizofrenie.

Calea tuberoinfundibulară controlează secreţia de prolactină (PRL), blocarea DA ducând la creşterea nivelurilor serice de PRL (efecte clinice: galactoree, amenoree, infertilitate).

În doze mici, blocajul indus de NL ar fi mai ales presinaptic (de unde efectele dezinhibitorii şi stimulante ale acestei posologii).

EFECTE ADVERSE ALE NEUROLEPTICELOR (NL)

Efectele extrapiramidale sunt cele mai importante dintre efectele adverse ale NL întrucât pot determina întreruperea tratamentului la iniţiativa pacientului sau chiar a medicului: efecte extrapiramidale precoce (diskinezia acută, sindromul Parkinsonian); efecte extrapiramidale tardive (diskinezia tardivă).

Efecte extrapiramidale precoce: survin fără supradozaj datorită sensibilităţii individuale şi modificării condiţiilor de activitate şi mediu. (Fenomene extrapiramidale, mai evidente la NL cu efect antidopaminergic marcat şi efecte anticolinergice reduse, mai frecvente la doze mari şi la începutul tratamentului.)

S-a descris o secvenţă temporală în trei faze: faza diskinetică acută, faza sindromului parkinsonian şi sindromului hiperkinetic.

În clinică se pot întâlni următoarele forme clinice ale efectelor extrapiramidale ale NL:

– **diskinezia acută, distonii acute (sindroame diskinetice):** crize distonice ale globilor oculari (crize oculogire, plafonarea privirii, înroşirea ochilor, blefarospasm) asociate cu hiperextensie nucală, ale regiunii buco-linguale (trismus, protruzia limbii, contractura musculaturii orale şi periorale, dificultăţi de deglutiţie), ale musculaturii axiale (torticolis spasmodic, rotaţia trunchiului, opistotonus, emprostotonus, camptocormie – braţ fijat într-o atitudine de ameninţare/rugăciune). Diskinezia acută apare cel mai des la NL dezinhibitorii/polivalente (fenotiazine pipera- zinate şi piperidinate), fiind însoţită şi de o accentuată stare de anxietate a bolnavului, care este conştient. Poate fi imediat corijată cu antiparkinsoniene de sinteză (Ponalid, Artane, Lepticur etc.), dispărând în general odată cu creşterea treptată a dozelor de NL. Diskinezia acută este corelată cu blocarea receptorilor D2. Apare chiar de la începutul tratamentului, când dozele pot fi mici, se însoţeşte de anxietate, manifestările pot fi sensibile scurt timp la sugestie, dispar treptat odată cu creşterea dozelor. Uneori această fază se limitează numai la mişcări anormale de sucţiune/masticaţie sau simple contracturi musculare;

– **sindromul parkinsonian iatrogen/neuroleptic** (akinezie, sindromul akinetic-hiperton, sindromul hiperkinetic cu tasikinezie şi akatisie – imposibilitatea de a sta pe loc aşezat/alungit). Akinezia caracterizează impregnarea neuroleptică propriu-zisă. Este caracterizată de lentoarea gesturilor, mersului, cuvintelor, mimicii, care devin puţin expresive. Alte simptome sunt: exagerarea reflexului nazo-palpebral sau a semnului Froment, indiferenţă afectivă, somnolenţă, akinezia sau diminuarea până la absenţă a mişcărilor automate sau voluntare, lentoare, mişcări rare, scăderea iniţiativei, sindromul hipokinetic-hiperton sau akinetic-hiperton. Acesta din urmă este asemănător parkinsonismului adevărat, manifestându-se prin bradikinezie, mimică redusă, tulburări posturale şi ale mersului, pierderea automatismelor motorii; hipertonia musculară se traduce prin semnul roţii dinţate, al lamei de briceag, tremor fin, neregulat, rapid, intenţional.

Este de dorit să se facă o corecţie antiparkinsoniană înainte de apariţia unui sindrom akineto-hiperton sau hiperkinetic (stadii următoare ale instalării parkinsonismului medicamentos) sau a sindromului akineto-hiperton (hipertonie plastică cu menţinerea atitudinilor plus tremurături de repaus şi atitudine cu ritm lent accentuate de emoţii, sialoree). Toate NL pot dezvolta un sindrom akineto-hiperton care atinge apogeul în câteva săptămâni. Când *akinezia* se asociază cu hipertonia devine un inconvenient major al tratamentului de lungă durată şi poate fi necesară schimbarea posologiei, fie chiar a neurolepticului.

Sindromul hiperkinetic, cu maleză generală, este cel mai supărător pentru pacient datorită imposibilității de a rămâne pe loc (tasikinezie), de a rămâne așezat sau alungit (akatisie). *Akatisia* este un sindrom al neliniștii psihomotorii caracterizat prin nevoia subiectivă a pacientului de a se mișca în permanență (o neputință de a sta complet liniștit în poziții statice), iar *tasikinezia* presupune mobilizarea efectivă a bolnavului (mers de du-te vino, plimbări nesfârșite etc.). Benzodiazepinele pot avea o oarecare acțiune corectoare, dar uneori oprirea tratamentului NL este singura soluție.

Diskinezia tardivă (DT)

A fost descrisă de Sigwald (1959), la șase ani după introducerea tratamentului cu fenotiazină. Deși mecanismul nu este clar, se crede că ar apărea ca urmare a hipersensibilizării receptorilor DA din ganglionii bazali. Ipoteza este susținută de faptul că agoniștii DA accentuează sindromul, în timp ce medicația antipsihotică îl atenuează momentan. În studiile preclinice se întâmplă de altfel același lucru: blocarea îndelungată a receptorilor DA induce fenomenul de *up-regulation* (creșterea numărului receptorilor DA de pe suprafața neuronilor face sinapsele mai senzitive sub acțiunea antagonică, DA – blocantă a NL).

Se descriu modificări motorii hiperkinetice în regiunea buco-linguo-masticatorie (mișcări de masticație, molfăire), regiunea musculaturii axiale, la membrele inferioare (balansarea trunchiului, legănat în mers, tropăit). Uneori pot apărea mișcări coreiforme (bruște și imprevizibile). Apare după NL la cel puțin un an de tratament cronic (la 5% din pacienți), după 2 ani de tratament la 10% din pacienți, după 3 ani la 15%, după 4 ani la 19% din pacienți (Kane, 1986). Factorii predictivi ai DT sunt vârsta înaintată, istoric personal de simptome extrapiramidale, abuz de substanțe, durata prelungită a tratamentului cu NL, poate și dozele mai mari de antipsihotice (Casez, 1999; Miller, 2005). O formă specială e sindromul iepurelui (diskinezia buzelor). După apariție se poate stabiliza, fără să mai progreseze. Orice pacient tratat cu NL trebuie evaluat la 6 luni pentru riscul instalării DT. Scala AIMS a fost introdusă chiar în acest scop.

Antiparkinsonienele de sinteză le agravează, chiar contribuie la declanșarea lor. Singura măsură terapeutică este oprirea/schimbarea NL (în o treime dintre cazuri pot dispărea definitiv, la altă treime reapar la același răstimp, iar în cealaltă 1/3 persistă). Mișcările dispar în timpul somnului și sunt exacerbate de emoții. De obicei se instalează lent, dar prima manifestare se produce atunci când se reduce sau se întrerupe tratamentul antipsihotic. Mai frecvent la vârstnici, la femei, la cei cu tulburări afective față de schizofrenie, după o durată mare de expunere la antipsihotice. Este potențial ireversibilă, dar prin întreruperea tratamentului se stabilizează sau dispare la majoritatea pacienților. Se încearcă tratamente cu Levodopa – Carbidopa, benzodiazepine, blocanți de calciu, vitamina E, clonidină, propranolol, litiu. Antiparkinsonienele adesea înrăutățesc starea pacientului.

Odată apărută, clinicianul va trebui sa aprecieze oportunitatea continuării tratamentului. Această decizie se ia împreună cu pacientul şi familia acestuia. Decizia va fi judicios documentată în dosarul pacientului. Probabil că în cazul unui pacient cu schizofrenie, cea mai bună decizie este continuarea tratamentului cu dozele minime posibile. Dacă DT este deja instalată şi este o formă mai severă se va pune problema înlocuirii tratamentului cu CLZ/alt AA. Sunt studii care au semnalat efectul benefic al CLZ în tratarea DT şi oportunitatea continuării tratamentului cu CLZ sau alt AA.

Alte efectele adverse ale neurolepticelor (NL)

Efectele anticolinergice ale NL:

– *sindromul anticolinergic periferic* (uscăciunea gurii, disfagie, constipaţie, dificultăţi de micţiune, creşterea presiunii intraoculare, tulburări de acomodare şi midriază, scăderea transpiraţiei; hipersudoraţia este un efect hiperadrenergic şi apare mai frecvent după tratamentul cu Flufenazină); tulburări de reglare a temperaturii corporale (poikilotermie);

– *sindromul anticolinergic central* (*delirium*-ul anticolinergic constă în dezorientare, confuzie, tulburări de memorie, productivitate psihotică, agitaţie, gură uscată, constipaţie, disurie).

Efectele cardiovasculare sunt dominate din punctul de vedere al importanţei clinice de riscul hipotensiunii ortostatice, care trebuie controlat prin indicaţia expresă făcută pacientului de a nu se ridica brusc în picioare, atunci când se află în clinostatism: efectul adrenolitic poate induce hipotensiune posturală (ortostatică), care se atenuează în 2-3 săptămâni; fenotiazinele induc de regulă tahicardie; tioridazina, NL cel mai anticolinergic alungeşte intervalul QTc (peste 450 ms) ceea ce a şi determinat scoaterea acestei substanţe din uz; supravegherea cardiologică în tratamentele îndelungate se impune;

Accidentele tromboembolice au fost observate la cei cu predispoziţie sau la şederea în pat prelungită;

Modificarea reglării termice – hipotermia e frecventă; devine mai periculoasă într-un climat de căldură exagerat (vara) când se impune hidratare suficientă, măsură ce deminuează şi riscul sindromului neuroleptic malign;

Efecte secundare dermatologice – reacţii de fotosensibilitate, hiperpigmentarea pielii;

Efecte secundare endocrinologice – amenoree, galactoree (prin hiperprolactinemie secundară), ginecomastie;

Efecte secundare hematologice – leucocitoză, leucopenie, eozinofilie;

Hepatotoxicitate – ictere colestatice (moderate ca intensitate în cazul tratamentelor cu fenotiazine – Largactil, acompaniate de o creştere moderată a transami-

nazelor prin obstrucţie intracanaliculară, se remit la oprirea tratamentului); fenotiazinele trebuie evitate când un pacient a prezentat icter în antecedente;

Efecte digestive – hiposialoree, constipaţie (prin inacţiune, şedere îndelungată la pat se poate ajunge la ileus paralitic la subiecţii în vârstă nesupravegheaţi), creştere ponderală;

Oftalmologice (retinopatie pigmentară la Tioridazin);

Disfuncţie sexuală – scăderea libidoului, dificultăţi în realizarea şi menţinerea erecţiei (efect colinergic), tulburări de ejaculare (secundare antagonismului adrenergic) şi de orgasm;

Accidente alergice şi toxice;

Efectele secundare psihice sunt indiferenţa, pasivitatea, depresia postneuroleptică; pot fi confundate cu simptomele negative şi apar mai frecvent după fenotiazine; indiferenţa nu este tocmai un efect indezirabil când ea marchează retragerea bolnavului aflat în plină fază delirantă acută („dezinvestind" conţinutul delirant); invers, dacă ea se instalează după un tratament prelungit, poate jena considerabil reluarea activităţii şi reinserţia socială;

– stările depresive – apar în două momente-cheie ale tratamentului (odată cu sindromul akineto-hiperton din cadrul parkinsonismului NL şi dispar odată cu acesta, la capătul a aproximativ 6 luni de tratament şi are simptomatologie depresivă săracă);

– stările anxioase – apar mai ales la NL dezinhibitoare după mai multe săptămâni de utilizare. Pot însoţi un sindrom hiperkinetic de asemenea din cadrul parkinsonismului iatrogen, cu nerăbdare, nelinişte, anxietate difuză, tahipsihie, tasikinezie;

– stările confuzionale – sunt excepţionale, apar la bătrâni, mai ales datorită tratamentelor corectoare asociate (antiparkinsoniene anticolinergice).

Sindromul neuroleptic malign

V. capitolul *„Urgenţe psihiatrice"*.

INDICAŢII ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Cura neuroleptică

Prin cura neuroleptică se înţelege tratamentul continuu, susţinut şi de durată cu NL clasice. Cuprinde faza de iniţiere a tratamentului, faza de menţinere în platou şi faza terapeutică.

Faza I, de iniţiere (sau de neuroleptizare rapidă, dacă se dau de la început doze mari) sau faza de creştere 3-8 zile, faza a II-a, de menţinere în platou. Se realizează stabilizarea beneficiilor terapeutice obţinute în faza I şi se asigură ameliorarea în continuare a simptomatologiei 6-8 zile. În faza a III-a, terapeutică, care durează 15-45 de zile se stabilesc dozele minime necesare pentru menţinerea efectului terapeutic dorit. Diminuează efectele sedative, disconfortul, oboseala, reacţiile simpatolitice din fazele anterioare. La sfârşitul acestei faze se stabileşte prin tatonare doza optimă de întreţinere care să asigure un potenţial bun de recuperare. Faza a IV-a, tratamentul de întreţinere.

Indicaţiile NL clasice – toate stările psihotice. Pot fi prescrise în toate formele de schizofrenie, fiind cel mai eficiente clinic în formele cu simptome pozitive. Simptomele negative sunt mai puţin sau chiar minim influenţate. Dată fiind variabilitatea individuală a răspunsului terapeutic atât în cazul simptomelor pozitive, cât şi al celor negative, în cazul acestora din urmă se pot chiar instala *simptome negative secundare,* ce constau în apariţia de noi simptome negative prin adâncirea celor deja existente (akinezia este cel mai frecvent întâlnită şi constă în reducerea gestualităţii, a mimicii, până la facies fijat, diminuarea ritmului verbal, diminuarea interesului pentru activităţile sociale). Sunt indicate în tratamentele de întreţinere în schizofrenie, al cărui obiectiv este prevenirea recăderilor. Rata recăderilor a fost de 72% pe durata unui an la pacienţii netrataţi, faţă de 23% la cei trataţi, în aceeaşi perioadă (Kissling, 1992). Acelaşi lucru se întâmplă la pacienţii *la care dicontinuarea tratamentului este* prematură. Se acceptă, prin consensul specialiştilor, necesitatea continuării tratamentului timp 1-2 ani după primul episod, cel puţin 5 ani după multiple episoade, mai mult de 5 ani (probabil indefinit) pentru cei cu istoric de repetate tentative suicidare sau comportament violent. Sunt indicate în tratamentul iniţial al episodului expansiv acut, după calmarea căruia se scot progresiv şi se înlocuiesc cu alţi agenţi antimaniacali (săruri de litiu, Valproat etc.). Se recomandă utilizarea limitată în timp a neurolepticelor la pacienţii cu tulburări afective, întrucât aceştia ar prezenta un risc mai mare pentru apariţia diskineziei tardive.

Alte indicaţii: depresia cu factori psihotici, sindroame organice cu simptome psihotice (*delirium tremens,* demenţa, psihozele induse de substanţele psiho-active, agitaţia din coreea Huntington, maladia Gilles de la Tourette, în care sunt recomandate „incisivele", ca haloperidolul, Pimozidul) şi în general în toate sindroamele în care există un pasaj psihotic, însoţit sau nu de agitaţie psiho-motorie.

Contraindicaţiile NL clasice sunt limitate, puţin numeroase: boli neurologice evolutive (boala Parkinson, scleroza în plăci), coexistenţa glaucomului, porfiriei, insuficienţa renală, hepatică, coronaropatii în antecedente – mare precauţie. La vârstnici se impune scăderea posologiei pentru că există riscul acumulării (la medicamente cu semiviaţă lungă).

Preparatele dépôt (enantatul şi decanoatul de flufenazină, decanoatul de haloperidol sau flupentixol) au fost introduse în terapie pentru a contracara numeroasele probleme de administrare orală a antipsihoticelor, mai ales lipsa de com-

plianţă (care se poate ridica la aproximativ 60% dintre pacienţii din ambulator). Aceste preparate oferă un nivel plasmatic destul de sigur de prezis şi au avantajul de a nu fi metabolizate în tractul gastrointestinal sau în ficat înainte de a ajunge la creier. În ciuda acestor avantaje, frecvenţa recăderilor este de 30% la schizofrenii supuşi unui asemenea tratament studiaţi pe interval de doi ani. Incidenţa efectelor extrapiramidale pare similară.

Neuroleptice-*dépôt*

Flupentixol decanoat (Fluanxol) 20-60 mg pe doză, la 2-4 săptămâni;

Clopentixol decanoat (Clopixol *dépôt*) – 50 mg, la 2-3 săptămâni;

Haloperidol decanoat – 50-200 mg, la 4 săptămâni.

TABELUL VIII

Doza pentru potenţă echivalentă cu 100 mg clorpromazină

Levomepromazină	65
Tioridazin	95
Periciazină (Neuleptil)	35
Trifluoperazină	3
Tioproperazină (Majeptil)	2,5
Flufenazină (Lyogen, Modecate, Prolixin)	1,2
Haloperidol	1,6
Clozapină	60

Antipsihotice neconvenţionale (atipice)

D. Prelipceanu

Se mai numesc antipsihotice de a II-a generaţie.

Complianţa este o problemă majoră a menţinerii pacienţilor psihotici în tratament, iar efectele secundare ale NL constituie un motiv în plus pentru care pacienţii abandonează tratamentul. De aceea, apariţia în anii 1970 a Clozapinei (CLZ), un antipsihotic care prezintă proprietăţi farmacologice diferite de cele ale NL standard a deschis o nouă etapă şi un progres în tratamentul antipsihotic, iar clasa de antipsihotice al cărui cap de serie este Clozapina a primit denumirea de antipsihotice atipice (AA). Alte antipsihotice atipice sunt Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Aripiprazolul, Sertindolul, Amisulpridul, Ziprasidona. Nu există o definiţie unanim acceptată a AA, unii chiar propun abandonarea calificativului „atipic" de vreme ce această clasă constituie astăzi principala resursă antipsihotică farmacologică, fiind medicaţia de primă alegere în toate formele de psihoză.

Sunt considerate AA moleculele cu acţiune asupra simptomelor pozitive, negative, cognitive şi depresive din schizofrenie, fără efecte adverse extrapiramidale (profil de tolerabilitate mai bun decât NL) şi a căror acţiune decurge din profilul receptorial diferit de al NL standard (Gedes, 2000). Trebuie spus că aceste particularităţi ce păreau definitorii nu au fost în întregime confirmate, astfel eficienţa pe simptomele cognitive şi negative este doar ipotetică, nefiind, în fapt, demonstrată până acum. Meta-analizele (Leucht, 2003; Davis, 2003) şi studiile multicentrice (CATIE, CUTLASS, EUFEST) au arătat că ele sunt comparabile cu NL în ce priveşte eficienţa clinică şi că lipsa DT le recomandă ca fiind mai sigure. Pe de altă parte, AA se deosebesc de NL standard prin faptul că doza la care apare acţiunea antipsihotică se separă de doza la care, eventual, pot apărea efectele extrapiramidale (Lieberman, 1996), ceea ce pentru practica clinică este extrem de important. Costurile mari şi apariţia, în timp, a sindromului metabolic, a creşterii în greutate şi a riscului de a dezvolta diabet tip II au temperat semnificativ entuziasmul de la început, din anii '90 ai secolului trecut, în legătură cu utilizarea lor. Ele şi-au lărgit aria utilizării, în primul rând în ambele faze ale tulburării bipolare, dar şi în diverse alte arii ale psihopatologiei, în care nu au aprobări oficiale, dar s-au dovedit extrem de utile. Nu ştim încă dacă impactul lor asupra calităţii vieţii este într-adevăr dovedibil (Miyamoto, 2005), deşi orice psihiatru cu experienţă care a utilizat atât NL standard, cât şi AA, va pleda cauza ultimelor, gândindu-se la pacienţii săi şi nu numai la datele studiilor clinice randomizate.

Majoritatea antipsihoticelor atipice (AA) pot fi socotite antagonişti duali de dopamină şi serotonină. Clozapina era diferită, atunci când a apărut, de agenţii tipici prin efectele extrapiramidale minime sau absente, lipsa practic a DT, creşterea minimă sau nulă a PRL, eficacitatea pe simptomele negative şi eficacitate în tratarea schizofreniei rezistente. Nici unul dintre noii compuşi nu acoperă complet prototipul CLZ. Lipsa de specificitate a CLZ pentru un anumit tip de receptor dopaminergic şi afinitatea şi faţă de receptori serotoninergici, muscarinici, adrenergici şi histaminergici sugerează că este un antipsihotic cu o bază de acţiune receptorială extinsă. Se pare că beneficiul Clozapinei (şi al altor atipice ca Risperidona, Seroquel şi Sertindole) vine din efectele selective pe neuronii dopaminergici mezolimbici şi mezocorticali. AA scad activitatea DA la nivel mezolimbic, ceea ce duce la activitatea lor antipsihotică (în principal, de diminuare a simptomelor pozitive), potenţează activitatea dopaminergică prefrontală, ceea ce ar trebui să ducă la scăderea simptomelor negative primare (fapt neconfirmat de studiile randomizate până în prezent). Activitatea pe sistemul nigrostriatal este redusă, ceea ce face ca şi efectele extrapiramidale să fie reduse.

AA valorifică interacţiunile 5HT-DA de la nivelul tractului nigrostriat astfel: în mod normal, 5HT inhibă eliberarea DA atât la nivelul neuronilor dopaminergici din *substantia nigra,* cât şi la cel al terminaţiilor axonice din ganglionii bazali (neostriat). Nu trebuie uitat sau omis un amănunt important: controlul eliberării DA de către 5HT este posibil datorită faptului că există receptori 5HT-2a şi pe neuronii DA-ergici din nigrostriat. Astfel, ei pot primi semnale serotoninergice de frânare a eliberării de DA

pe filiera (serotoninergică) a axonilor neuronilor rafeului (locul de concentrare a neuronilor serotoninergici). Atipicele au acţiune dual antipsihotică, şi anume sunt atât antagonişti ai receptorilor 5HT, cât şi ai receptorilor D2. Dar în ce fel se exercită această acţiune dual? Atipicele sunt antagonişti DA-minici prin blocarea receptorilor D2 post-sinaptici din calea nigrostriată. Dar mai sunt şi antagonişti ai receptorilor 5HT2a presinaptici datorită afinităţii pentru aceştia: blocându-i pe aceştia, antagonizează activitatea 5HT-ergică, ceea ce, implicit, duce la activitate DA-ergică crescută (pentru că, în mod normal 5HT inhibă eliberarea DA). Deci prin antagonismul 5HT atipicele inhibă propriul lor antagonism DA, sau mai exact îl dezinhibă/inversează. Unii autori numesc această acţiune indirectă a AA modulare dopaminică. Rezultă creşterea eliberării de DA în fanta sinaptică. Prezenţa DA în cantitate crescută face ca aceasta să intre în competiţie cu atipicul însuşi pentru receptorii D2 şi să-i inverseze (de fapt să-i reducă) acestuia acţiunea dopamino-blocantă. Ce rezultă? Rezultă, datorită inversării/inhibării acţiunii de blocare a receptorilor D2 din striat, reducerea până la absenţă a efectelor secundare extrapiramidale şi a diskineziei tardive, preţul acţiunii DA-blocante intense a antipsihoticelor clasice. Clozapina şi alte NL atipice sunt inhibitori puternici ai receptorilor 5H T2, mai ales a subtipurilor 5H T2a şi 5H T2C.

Reies, din cele de mai sus, presupuse calităţi de a fi atipic ale unui agent antipsihotic: *antagonismul dual D2 şi 5HT2a; – risc scăzut de fenomene extrapiramidale; – separarea dozei antipsihotice de doza la care, eventual, pot apărea efectele extrapiramidale.* Dacă ultimele două argumente clinice au fost confirmate în cazul tuturor antipsihoticelor/considerate atipice, primul, care se referă la un presupus profil receptorial definitoriu, susţinut de Meltzer (1989) şi alţii, nu este confirmat în totalitate. Kapur, Seeman (2001) enumeră argumentele: - Amisulpridul şi Remoxipridul au beneficii clinice de tip atipic fără să aibă afinitate relevantă pentru receptorii 5H T2; - Amisulpridul este la fel de eficient ca haloperidolul pe simptomele pozitive, dar are mai puţine efecte extrapiramidale (Freeman, 1997) şi cea mai bună eficienţă pe simptomele negative (Palliere-Martinot, 1995; Loo, 1997); mai mult, cazul AMS demonstrează că antagonismul combinat 5HT/D2 nu este condiţia necesară, nici suficientă pentru obţinerea eficienţei pe simptomele negative primare.

Efectul pe simptomele negative primare, atât cât a fost demonstrat pentru celelalte AA, s-ar datora antagonismului lor pe 5H T2 care modulează eliberarea DA în lobul frontal şi duce astfel la diminuarea posibilă a simptomelor negative. Acesta ar fi un alt model posibil de acţiune pe simptomele negative, aparent mai puţin potent decât cel prin care lucrează AMS (v. mai jos). Alte modele propuse pentru acest efect, atât de dorit de clinicieni, sunt afinitatea selectivă pentru receptorii D4 (Kramer, 1997), D3 (Taubes, 1993) sau efecte multireceptoriale, similare cu cele ale CLZ, care să elibereze preferenţial DA în cortexul prefrontal (Volonte, 1997).

Cvasiabsenţa efectelor extrapiramidale se datorează faptului că AA, în doze terapeutice medii, blochează în proporţie mai mică receptorii dopaminici (**sub 72%, uneori chiar mult sub acest prag**), în comparaţie cu haloperidolul şi celelalte NL (65-

70%, peste pragul de 80% apărând efectele extrapiramidale). CLZ de exemplu blochează 40-50% din receptorii dopaminici la dozele terapeutice. O altă explicaţie a absenţei efectelor extrapiramidale rezidă din ipoteza disociaţiei rapide (Seeman, Kapur, 2001) conform căreia AA se disociază rapid de pe receptorii DA, după ce i-au blocat, spre deosebire de NL care se leagă de aceştia mai strâns chiar decât DA însăşi. AA au doar un efect de scurtă durată asupra receptorilor, eliberându-i şi cedând locul DA să-şi desăvârşească transmisia fiziologică pe proprii receptori. Acţiunea antipsihotică şi capacitatea redusă de a produce efecte extrapiramidale se datoresc antagonismului 5HT-2a combinat cu inhibiţia receptorilor D2 mezocorticali pe care o induc atipicele (se ştie din studii pe animale că stimularea 5HT-2a creşte sinteza şi eliberarea de dopamină în creierul animalului, iar antagoniştii de 5HT-2a reduc efectele stimulatoare ale amfetaminei, substanţă care produce în doze mari simptome de schizofrenie paranoidă, posibil datorită capacităţii sale de a duce la eliberarea de DA la nivelul regiunilor mezocorticale şi mezolimbice din creier). Serotonina modifică, aşa cum am spus, modul de eliberare al DA. Antagoniştii 5HT2 produc o activare indirectă a activităţii celulelor dopaminergice şi la nivel mezencefalic şi mezocortical, unde echilibrul 5HT-DA este diferit faţă de cel din tractul nigrostriat. La acest nivel predomină receptorii 5HT-2a în raport cu receptorii D2, adică invers decât în tractul nigrostriat. La fel, 5HT determină o creştere a eliberării de DA şi la nivelul cortexului frontal. Consecutiv combinării antagonismului D2 cu 5H-2 şi la aceste niveluri se produc o întărire selectivă a activităţii dopaminergice în cortexul prefrontal şi, ca o consecinţă, o corectare a dezechilibrului regional între sistemele dopaminergice corticale şi mezencefalice. Plecând de la experienţa acumulată prin aplicarea în tratament a Clozapinei, s-au profilat două căi de dezvoltare de noi NL. Prima cale a iniţiat dezvoltarea unor medicamente care să se apropie de profilul farmacologic al clozapinei, dar care să nu aibă efecte adverse hematologice (un exemplu este Olanzapina). Cea de a doua cale a implicat acţiunea pe receptori specifici, pe D2 sau combinaţii diferite de blocare D2 şi 5HT2a (ex. Risperidona).

TABELUL IX

Caracteristicile antipsihoticelor atipice (după Stahl, 1999)

	Clz	Rsp	Olz	Qtp
Antagonist de serotonină-dopamină	Da	Da	Da	Da
Efecte extrapiramidale mai mici ca la haloperidol	Da	Da	Da	Da
Incidenţa diskineziei tardive mai mică decât la tipice	Da	Da	Da	Probabil
Pacienţii practic nu fac diskinezie tardivă	Da	Nu	Nu	Nu
Prolactina creşte mai puţin decât cu haloperidol	Da	Nu	Da	Da
Prolactina practic nu creşte	Da	Nu	Nu	Da
Simpt. negative tratate mai bine decât ≥ 15 mg haloperidol	Da	Da	Da	Nu
Eficace la populaţia refractară la tratament	Da	Posibil	Posibil	Nu se ştie

Clz – Clozapină; Rsp – Risperidonă; Olz – Olanzapină; Qtp – Quetiapină

Schematizând proprietăţile atipicelor, vom spune că:

- scad simptomele psihotice,
- scad simptomele negative,
- scad deficitele neurocognitive,
- sunt eficiente la pacienţii refractari,
- produc puţine/deloc EPS,
- produc puţin/deloc diskinezie tardivă,
- nu dau creştere susţinută a PRL

De asemenea schematic redăm profilul psihofarmacologic al antipsihoticelor atipice:*

Clozapina – 5HT-2a, D2, D1, alfa 1, alfa 2, H1, Ach

Olanzapina – 5HT-2a, D1, D2, D4, alfa 1, H1

Risperidona – 5HT-2a, D2, alfa 1, alfa 2, H1

Quetiapina – 5HT-2a, D2, D1, alfa 1, alfa 2, Ach

Sertindole – 5HT-2a, D2, D1, alfa1

Ziprasidona – 5HT-2a, 5HT-2c, 5HT 1d,5HT-1a, D2, alfa 1, H1.

Sindromul metabolic. Definit ca un conglomerat de tulburări (obezitate centrală şi abdominală, dislipidemie, intoleranţă la glucoză, rezistenţă la insulină/ hiperinsulinemie, hipertensiune arterială), sindromul metabolic (SM) este un factor predictiv recunoscut astăzi al diabetului zaharat tip 2 şi al tulburărilor cardio-vasculare (Thakore, 2005). Morbiditatea şi mortalitatea prin boli cardio-vasculare a fost mai mare prin SM decât prin fiecare din tulburările care îl compun (Straker, 2005).

Criteriile OMS pentru diagnosticul de SM sunt următoarele:

– rezistenţă la insulină şi/sau

– hipoglicemie *à jeun* şi/sau

– toleranţă scăzută la glucoză; la care se adaugă cel puţin două criterii din cele de mai jos:

a) raportul talie (circumferinţa abdomenului)/circumferinţa şoldului > 0,90 la bărbaţi, > 0,85 la femei sau indicele de masă corporală (IMC) egal / mai mare de 30 kg/m^2;

b) nivelul trigliceridelor egal/mai mare de 1,7 mmol/l sau HDL < 0,9 mmol/l (bărbaţi), < 1,0 mmol/l (femei);

c) presiune arterială egală sau mai mare de 140/90 mmHg (sau tratament pentru hipertensiune arterială);

d) microalbuminurie.

---

* Afinitatea faţă de diferiţii receptori nu trebuie înţeleasă ca fiind strict corelată cu acţiunea psihofarmacologică, iar datele in vitro nu reflectă strict eficacitatea clinică. Ceea ce contează pentru acţiunea antipsihotică atipică este rata semnificativ crescută a activităţii pe receptorii 5HT2a faţă de cea asupra receptorilor D2, cu consecinţele pozitive asupra profilului efectelor secundare (absenţa efectelor extrapiramidale, a hiperprolactinemiei).

Creşterea în greutate indusă de tratamentele îndelungate cu unele NL este cunoscută, iar recent Asociaţia Americană de Diabet a stabilit posibila relaţie a acestui efect secundar al neurolepticelor cu riscul la diabet al bolnavilor de schizofrenie. Sunt şi dovezi care relativizează considerabil această relaţie. Thakore (2005), spre exemplu, citează două studii prospective (Liberman ş.a., 2003; Zhang ş.a., 2004) pe pacienţi schizofreni netrataţi, la primul episod de boală care nu au găsit o schimbare semnificativă a concentraţiei glucozei plasmatice *à jeun* nici după 10 săptămâni de tratament cu risperidonă sau 52 de săptămâni de tratament cu clorpromazină. A fost adeseori amintită, în literatura recentă legată de acest subiect, observaţia lui Maudsley conform căreia schizofrenia însăşi s-ar asocia mai frecvent cu diabetul, boala fiind un factor de risc în sine pentru diabet. Studii, de astă dată contemporane nouă, confirmă observaţia prestigiosului clasic al psihiatriei. Astfel, Ryan (2002, 2003) constată la peste 15% dintre schizofrenii netrataţi, la primul episod de boală o diminuare a nivelurilor de glucoză *à jeun,* hiperinsulinemie şi niveluri crescute de cortizol, iar Mukherje (1989) găseşte o asociere genetică între diabetul de tip 2 şi schizofrenie la rudele de gradul 1, neafectate de boală, ale schizofrenilor, la care dibetul tip 2 era prezent în proporţie de 20%. Pe de altă parte, pacienţii trataţi cu AA prezintă la un risc mai mare de a dezvolta SM decât populaţia generală, dar numai după ce vom avea rezultatele unor studii longitudinale, randomizate, pe subiecţi netrataţi cu antipsihotice (din păcate destul de greu de realizat) vom şti contribuţia exactă a factorilor legaţi de boala psihică *vs.* cei legaţi de stilul de viaţă *vs.* contribuţia medicaţiei antipsihotice (Straker, 2005).

Importanţa SM pentru practica clinică psihiatrică nu mai trebuie argumentată. De la gestul prescripţiei agenţilor antipsihotici până la problema complianţei pacientului schizofren, acest complex morbid contează în ecuaţia alegerii unui medicament, a monitorizării evoluţiei pacientului şi a intervenţiei psihoeducaţionale. În ultimii 2-3 ani, diferite foruri oficiale şi profesionale au elaborat standarde ale diagnosticării SM, monitorizării pacienţilor la risc şi ale atitudinii terapeutice legate de comorbiditatea schizofreniei cu diabetul.

Din perspectivă practică, psihiatrul va efectua *screening*-ul diagnostic al pacienţilor pentru depistarea SM atât la stabilirea diagnosticului de schizofrenie, cât şi pe parcursul desfăşurării tratamentului cu agenţi antipsihotici atipici. Pe lângă testele biologice, se vor face măsurători antropometrice: se va măsura circumferinţa abdominală la nivelul ombilicului cu instrumentul clasic al croitorului, pentru că depunerea adipoasă la schizofreni predomină abdominal, se va face raportul cu circumferinţa la nivelul şoldurilor, feselor. Ambele determinări se fac în poziţia în picioare a pacientului. *Screening*-ul pentru diabet va utiliza testul toleranţei la glucoză la două ore. Glicemia testată aleator sau *à jeun* pot genera 40-95% rezultate fals negative, aşa încît nu sunt considerate sigure. Cea mai comodă şi ieftină metodă de a identifica subiecţii cu această comorbiditate este măsurarea circumferinţei abdominale (la rândul ei cel mai elocvent criteriu antropometric pentru depistarea subiecţilor la risc pentru boli cardio-vasculare (Dobbelsteyn, 2001; Straker, 2005) combinată cu glice-

mia *à jeun*. Aceasta din urmă poate fi înlocuită, în lipsa instrumentarului necesar pentru a o face, cu măsurarea presiunii arteriale (Straker, 2005). Când glicemia *à jeun* este de cel puţin 100 mg/dl (Comitetul de Experţi pentru Diagnosticul şi Clasificarea Diabetului Zaharat, 2003; Straker ş.a., 2005), este prezentă obezitatea şi diagnosticul de SM se confirmă la testele biologice, care atestă profilul anormal, *a jeun*, al lipidelor, pacientul va fi trimis specialistului nutriţionist pentru iniţierea tratamentului adecvat. Psihiatrul va colabora cu medicul de familie în monitorizarea tratamentului pe termen lung al pacientului cu schizofrenie, atunci când este posibil. În cadrul abordării comunitare a pacientului psihic intervenţiile psihoeducaţionale vor urmări să menţină complianţa pacientului chiar şi în cadrul acestei comorbidităţi, urmând ca pacientul să primească sfaturile necesare adecvării dietei şi stilului de viaţă la aceasta.

O meta-analiză recentă (Rummel-Kluge, 2010) a constatat că OLZ produce o mai mare creştere în greutate decât toate celelalte AA, cu excepţia CLZ, de care nu diferă din acest punct de vedere. CLZ produce mai multă creştere în greutate decât RIS, acesta mai multă ca AMS şi SER mai mult ca RIS. OLZ creşte mai mult colesterolul ca ARP, RIS şi ZIP. Nu s-au găsit diferenţe cu AMS, CLZ, QTP. QTP creşte colesterolul mai mult ca RIS şi ZIP. OLZ creşte mai mult glicemia ca AMS, ARP, QTP, RIS, ZIP. Nu s-au găsit diferenţe cu CLZ. În procesul de alegere a unui AA, pentru un pacient dat, psihiatrul va cântări între aceste efecte secundare, cu riscurile lor pentru acel pacient şi beneficiile aşteptate în contextul particular al afecţiunii psihice.

Clozapina (CLZ) este capul de serie şi prototipul clasei. Cronologic, este primul AA. Este indicată ca tratament de rezervă, după eşecul altor două AA, în cazul schizofreniei rezistente. În prezent nu este indicată ca AA de primă alegere datorită hematotoxicităţii sale (1-2% dintre pacienţi prezintă granulocitopenie, care poate evolua spre agranulocitoză fatală), care necesită monitorizarea săptămânală a formulei leucocitare şi a numărătorii de neutrofile în primele 18 săptămâni de tratament şi cel puţin lunar după aceea. Dacă leucocitele scad sub 3500, tratamentul va fi sistat. Agranulocitoza este definită ca scăderea granulocitelor neutrofile la 500/mm^3 şi nu este dependentă de doză. Efectul este reversibil când este oprită administrarea Clozapinei. Un alt efect secundar este apariţia crizelor convulsive (1-2% la doze sub 300 mg/zi, 2,7% între 300-600 mg/zi, 4,4% peste 600 mg/zi). Ca şi OLZ, are riscul cel mai mare din clasa AA de a genera creşterea în greutate şi apariţia diabetului tip II. Nu trebuie uitat însă că prevalenţa diabetului tip II este de două ori mai mare la pacienţii cu schizofrenie decât în populaţia generală, ceea ce creşte şi riscul lor pentru coronaropatii, *stroke*, retinopatii, nefropatii, neuropatii.

CLZ are afinitate scăzută pentru receptorii D2 (40-50%) şi printre cele mai intense afinităţi, în cadrul clasei AA, pentru receptorii 5HT2. Probabil că are şi o afinitate oarecum selectivă la nivelul căii mezolimbice. De asemenea, afinitatea ei pentru receptorii D2 este rapid disociată, blocarea lor fiind tranzitorie pentru a ceda locul DA să-şi exercite apoi acţiunea, la modul fiziologic. CLZ este indicată în tratamentul acut al formelor rezistente de schizofrenie (după eşecul a două încercări cu alte două

antipsihotice, în doze şi pe durate suficiente, adică 6 săptămâni fiecare). Sunt autori care sugerează reconsiderarea prescripţiei de nişă a CLZ cu argumentul că uneori tratamentul cu alte antipsihotice poate dura luni-ani până să se ajungă la prescripţia CLZ şi să se constate rezultatele ei mai bune, ceea ce ar însemna, de fapt, întârzierea singurului tratament eficient, acumularea de efecte secundare şi o diminuare a şanselor de recuperare clinică şi socială a pacientului. Din perspectiva acestor autori, CLZ ar trebui să treacă în rândul prescripţiilor de linia I în schizofrenie, poate chiar de la primul episod. Există chiar proiecte ale unor studii care îşi propun să abordeze problema în acest fel. CLZ este indicată în tratamentul DT pentru că nu creşte sensibilitatea receptorilor DA cum se întâmplă după utilizarea NL standard şi pentru că are un anumit efect, probabil direct şi benefic, pe aceşti receptori. Alte indicaţii ale CLZ sunt mania rezistentă, schizofrenia cu comorbidităţi adictive (alcool, PCP), pacienţii schizofreni cu risc suicidar (studiul InterSePT a arătat diminuarea de către CLZ a riscului suicidar faţă de OLZ), pacienţii agresivi şi ostili, depresia severă rezistentă, TPB cu automutilări severe şi repetate şi risc autolitic mare, alte tulburări rezistente (TOC, autism) la tratamentele uzuale. Alte efecte secundare sunt miocardita (2,8/100.000 pacienţi - an) care, atunci când este suspectată, trebuie să ducă la stoparea tratamentului şi monitorizare EKG. Apare în timpul primelor 6 săptămâni de tratament cu dispnee neexplicată, tahipnee, febră, palpitaţii, oboseală suspectă. Este contraindicată la demenţa vârstnicilor cu factori psihotici, întrucât poate creşte mortalitatea la aceşti pacienţi, ceea ce este un efect de clasă. Nu se administrează concomitent cu litiul datorită riscului SNM. Creşterea în greutate, somnolenţa, efecte anticolinergice periferice (uscăciunea gurii, constipaţie, retenţie urinară) sunt alte efecte secundare. Interacţiuni medicamentoase: fluvoxamina, inhibitor potent al CYP 1A2 creşte concentraţia plasmatică a CLZ; ISRS, ADT, valproatul scade *clearance*-ul CLZ; fenitoin şi CBZ scad concentraţia CLZ cu cel mult 50%.

Amisulpridul (Solian) este un derivat de benzamidă substituită. În doze mici (50-300 mg) creşte transmisia DA prin blocarea preferenţială a autoreceptorilor D2/D3 presinaptici, iar la doze mari (4-800 mg, până la 1200 mg/zi) antagonizează receptorii D2 şi D3, preferenţial în sistemul limbic faţă de cei din striat, ceea ce duce la scăderea transmisiei dopaminergice şi a simptomelor pozitive, fără apariţia simptomelor extrapiramidale. Studiile au găsit doze de 4-1200 mg la fel de active antipsihotic ca haloperidolul 5-40 mg, Flupentixol 25 mg/zi sau Risperidona 8 mg/zi. La doze de 50-100 mg ocuparea medie a receptorilor D2 a fost de 14%, iar la doze de 1100 mg de 85%, adică dincolo de pragul de 72% după care pot fi induse efecte adverse extrapiramidale. Mai multe studii au demonstrat eficienţa antipsihotică a Amisulpridului (AMS) în doze de până la 800 mg. Efectul asupra simptomelor negative (doze până la 300 mg/zi) din formele de schizofrenie cu simptome negative predominante şi persistente a fost superior faţă de *placebo*. Acest fapt deosebeşte AMS de OLZ, QTP, RIS, SRD care au demonstrat superioritate *vs placebo* în tratarea simptomelor negative, dar numai în studii pe pacienţi acuţi, la care simptomele negative nu erau predominante, ci secundare celor pozitive (Leucht şi colab., 2002). De

asemenea, AMS ameliorează simptomele depresive din exacerbările acute ale schizofreniei începând cu a doua săptămână de tratament (Peuskens, Moller, Puech, 2002). AMS este util şi în tratamentul cronic, de menţinere din schizofrenie, nu are efectele adverse extrapiramidale şi de accentuare a deficitului cognitiv al NL standard. Nu creşte intervalul QTc. Creşte semnificativ prolactina la dozele mari, în plan clinic apărând amenoreea, dar tulburările sexuale (impotenţă, întârzirea ejaculării) au fost mai atenuate comparativ cu Risperidona. Este un antipsihotic de primă alegere în tratamentul schizofreniei. Nu necesită titrare, ajustare iar creşterea dozelor se face în funcţie de toleranţa individuală. Dozele mai mari de 400 mg trebuie administrate în două prize.

Risperidona (Risperdal, Rispolept) blochează 65% din receptorii D2 la doza de 2 mg/zi, 80% la 6 mg. Poate induce fenomene extrapiramidale, în consecinţă, la doze mari. Este indicat în tratamentul acut al schizofreniei, în doze de 4 -8 mg/zi şi în tratamentul de menţinere (doza standard de 4,5 mg/zi), precum şi în manie. Are indicaţie oficială şi pentru copii şi adolescenţi. Risperidona cu acţiune prelungită şi injectabilă (Rispolept LAI, Rispolept Consta) se administrează bilunar în injecţii de 25, 37,5, 50 mg, concomitent cu forma orală sau cu un alt AA pe perioada primelor 3 săptămâni, după prima injecţie. Utilizări *off-label* sunt în TPSZ, TPB, PTSD, depresia rezistentă, sindroamele agresive.

Olanzapina (Zyprexa) este un AA de primă alegere în tratamentul acut şi de menţinere în schizofrenie (10-20 mg, respectiv 10 mg/zi), în manie şi stările mixte din tulburarea bipolară (monoterapie sau combinată cu Li/Valproat), în tulburarea schizo-afectivă, adiţional ISRS în PTSD, sau în doze subterapeutice în TPB, TPSZ. Forma injectabilă este utilă în agitaţii şi în urgenţe pentru efectul sedativ şi antipsihotic comparabil cu al haloperidolului. Forma orodispersabilă (Zydis, Zyprexa Velotab) creşte complianţa prin simplitatea administrării (se dizolvă oral în 3 sec). Forma *dépôt* (Zypadhera) se administrează în formulări de 210, 300, 405 mg. OLZ, ca şi Ziprasidona şi Abilify, poate induce fenomene extrapiramidale mai puţin frecvent ca Risperidona, dar ceva mai frecvent decât Quetiapina sau CLZ.

Quetiapina (Seroquel) este prima alegere în schizofrenie, ca tratament acut şi de menţinere (deşi, surprinzător, în SUA nu are această înregistrare oficială la FDA). În tratamentul acut trebuie titrată concomitent cu creşteri zilnice, începând cu 25 mg până la 800 mg în ziua a 8-a, aceasta fiind doza antipsihotică. Uneori se ajunge chiar la 1200 mg. În tulburarea afectivă este indicată în manie şi depresie, atât în faza tratamentului acut, cât şi în cea de menţinere. În depresia bipolară se poate ajunge la 4000600 mg. Forma XR cu eliberare prelungită permite administrarea unică vesperală. Quetiapina se mai foloseşte în insomnie (are avantajul de nu fi adictivă), TPB, alte TP, TOC.

Ziprasidona (Geodon, Zeldox) este utilizată în tratmentul acut şi de menţinere al schizofreniei (40-160 mg/zi), tratamentul maniei şi al agitaţiei din schizofrenie (forma injectabilă, care se administrează timp de 3 zile, fiind urmată de forma orală). Se monitorizează EKG datorită riscului prelungirii intervalului QTc. Nu are efecte secundare de sedare şi creştere a greutăţii corporale.

Sertindolul (Serdolect) este un antipsihotic atipic cu o mare afinitate pentru receptorii dopaminergici D2, serotoninergici 5 HT-2A şi alfa1 adrenergici şi cu o afinitate mică pentru receptorii serotoninergici 5 HT-1A, muscarinici şi histaminergici H1. Pare, de asemenea, să aibă o selectivitate pentru inhibarea neuronilor dopaminergici din regiunea tegmentală ventrală şi mai puţin pentru cei de la nivelul tractului nigro-striat. Această selectivitate poate explica riscul redus de apariţie a simptomelor extrapiramidale şi lipsa creşterii nivelului prolactinei. Studiile demonstrează eficacitatea Sertindolului în ameliorarea simptomelor pozitive, negative şi cognitive din schizofrenie. Doza de iniţiere este de 4 mg/zi, iar doza de menţinere, între 12 şi 20 mg/zi, până la maximum 24 mg/zi. Are riscul de a prelungi intervalul QTc, fiind necesară monitorizarea EKG la pacienţii care primesc acest medicament. Este metabolizat hepatic de CYP2D6 şi CYP3A.

Paliperidona (Invega) este metabolitul Risperidonei şi are acelaşi profil receptorial. Davidson (2007), Marder (2007) au găsit reducerea semnificativă statistic a scorului PANSS faţă de placebo la doze de 3 şi 6 mg/zi. Este indicat în tratamentul acut al schizofreniei şi probabil va prelua şi indicaţia Risperidonei în tratamentul tulburării bipolare. Întrucât are timpul de înjumătăţire mai lung decât Risperidona este de presupus că va fi util şi în tratamentul de menţinere. Nu provoacă somnolenţă, dar ameliorează arhitectura somnului, de aceea ar putea deveni un bun inductor al somnului la pacienţii care nu suportă somnolenţa diurnă pe care o induc antipsihoticele cu efect sedativ.

STABILIZATOARELE SISTEMULUI DOPAMINERGIC (Aripiprazol – Abilify)

În prezent apare o clasă nouă de antipsihotice atipice, diferită ca acţiune de primele antipsihotice atipice, având ca prototip Aripiprazolul (derivat de quinolinonă). Acesta ar exercita o acţiune de stimulare a autoreceptorilor presinaptici D2, faţă de care are o afinitate mare şi poate fi considerat un agonist parţial la nivelul acestor receptori. Întrucât aceştia au rol inhibitor asupra eliberării de DA, stimularea lor le va accentua activitatea inhibitorie şi eliberarea DA va fi stopată în căile dopaminergice mezolimbice. În plus, Aripiprazolul are o acţiune antagonistă pe receptorii D2 post-sinaptici, care se adaugă celei mediate prin intermediul acţiunii pe autoreceptorii presinaptici, în sensul că rezultă de fapt o antagonizare modulată, în două trepte (mai puţin „brutală" decât cea a antipsihoticelor tipice, dar şi mai potenţată decât a celor atipice) a activităţii dopaminice. Are afinitate scăzută pentru receptorii D3 şi D4, ca şi pentru 5HT-2a, dar pare să fie un agonist parţial pentru receptorii 5HT-1a (ca şi Ziprasidona sau Clozapina). Activitatea de agonist 5HT-1a pare să fie un deziderat al creşterii agenţilor antipsihotici (Melzer, 1999; Milan, 2000) pentru că ar exercita acţiuni anxiolitice, antidepresive, de ameliorare a simptomelor cognitive şi negative, concomitent cu diminuarea efectelor secundare extrapiramidale. În general

legarea de un receptor, dacă se însoţeşte de activarea receptorului (ca şi cum ar fi neurotransmiţătorul), încadrează substanţa ca agonist; dacă legarea nu se însoţeşte de activare, este antagonist prin faptul că intră în competiţie cu neuromediatorul respectiv. Adesea, situaţia de mai sus era văzută ca un mecanism binar, de tip „tot sau nimic". Toată problema în condiţiile acestui efect unic era de afinitate, liganzii cu afinitate înaltă (de ex. haloperidolul pentru D2) putând fi utilizaţi în doze mici, pe când cei cu afinitate joasă necesitând doze mari. Totuşi, mecanismul legării de un receptor nu poate fi redus şi simplificat în termenii „efect / lipsă de efect". Legarea de receptor duce la un spectru de efecte. Stabilizatoarele se leagă de receptor şi odată fixate, împiedică legarea dopaminei endogene, cât sunt acolo. Au un efect slab, similar dopaminei dar mai puţin intens, datorită însumării celor două tipuri de efecte. Dacă plecăm de la ipoteza hiperactivităţii în sistemul dopaminergic, folosim astfel un medicament care mimează acţiunea dopaminei, dar o face mai „soft". De aici stabilizarea, pentru că în termenii tratamentului psihozei, scopul ar fi reducerea activităţii excesive dopaminergice din zone care mediază psihoza şi stimularea zonelor cu activitate scăzută dopaminergică (calea mezocorticală ce mediază simptomele cognitive şi negative) fără a afecta funcţionarea fiziologică a neuronilor DA, care reglează activitatea motorie şi secreţia de PRL. Rezultă o activitate de agonist parţial, adică activarea tonusului DA scăzut şi inhibarea tonusului DA crescut, deci un nou tip de acţiune, denumit „stabilizare" dopaminergică (sau – după alţii – „stabilizare serotonin-dopaminergică" având în vedere interacţiunile 5HT-DA din tractusurile nigrostriat, mezolimbic şi mezocortical, pe de o parte şi afinitatea Aripiprazolului şi pentru subtipul de receptor serotoninic 5HT-1a). Dozele variază între 15-30 mg/zi, se poate administra şi injectabil la iniţierea tratamentului. Ca şi Ziprasidona, nu influenţează greutatea corporală semnificativ.

ALTE ANTIPSIHOTICE ATIPICE

Iloperidol (Zomaril) este un derivat benzisoxazol din clasa Risperidonei. Este deci un atipic, încă neintrodus în practica clinică. Are afinitate mare pentru receptorii 5HT-2a, dar şi pentru D2 (comparabilă cu a Arisperidonei, şi în termeni absoluţi chiar cu a haloperidolului). Este însă activ şi pe receptorii 5HT-1a şi mai puţin pe 5HT-2c şi alfa1. Nu este activ pe receptorii acetilcolinici de tip M1.

Lurasidona (Latuda) este un AA recent introdus (primul trimestru al anului 2011, în SUA, indicat în tulburarea bipolară). Doza de start este 40 mg o dată/zi, luată odată cu masa, fără titrare iniţială. Doza maximă este 80 mg/zi. Efectele secundare sunt similare cu ale celorlate AA (somnolenţă uşoară, greaţă, akatisie, parkinsonism, creştere moderată în greutate). Este contraindicat în agitaţia bătrânilor, demenţă, agitaţia psihoticilor în vârstă. Este antagonist D_2, $5HT_{2A}$, $5HT_7$, α_{2C}-adrenergic şi agonist $5HT_{1A}$. Are acţiune slabă pe receptorii 5HT-2c, α_1-adrenergic, H_1, mACh. Pentru că nu blochează receptorii muscarinici, ca NL, se pare că are efect pozitiv în tratarea deficitelor de memorie şi cognitive, în general, din schizofrenie. Este activ pe simpto-

mele pozitive şi negative, cu un foarte bun profil de toleranţă şi fără efecte extrapiramidale importante, dislipidemie, hiperglicemie, prelungirea intervalului QTc.

Asenapina (Sycrest) este un antipsihotic atipic cu efect de antagonist al receptorilor D_2 şi 5-HT-2a. La nivelul altor receptori (5HT-1a, 5HT-1b, 5HT-2c, $5HT_6$, $5-HT_7$, D3, α_2-adrenergici) poate avea efectele clinice mai reduse. În tulburarea bipolară studiile au fost relevante, fiind considerate dovezi ale eficienţei clinice de nivel A. Asenapina se găseşte sub formă de comprimate cu administrare sublinguală, de 5 mg/10 mg, dozele recomandate fiind de 10-20 mg/zi. Este indicat în UE (de EMA) pentru tulburările bipolare I sau episoadele maniacale moderate şi severe.

Bifeprunox este încă în faza studiilor clinice *pre-marketing*.

După mai bine de două decenii de utilizare a AA şi aşa cum au arătat studiile clinice, inclusiv faza IIE din studiul CATIE, Clozapina rămâne cel mai eficient AA. Alegerea unui agent antipsihotic nu ar trebui să fie opţiunea între un NL şi un AA (Miyamoto şi colab., 2007). Individualizarea tratamentului va lua în consideraţie răspunsul anterior cunoscut al pacientului la un tratament antipsihotic, anticiparea acţiunii acestuia din punct de vedere clinic, ce către psihiatru şi a siguranţei şi tolerabilităţii sale, profilul reacţiilor adverse, oportunitatea şi disponibilitatea diferitelor formulări la îndemână, preferinţa pacientului. Aceste obiective sunt atinse cu o corectă şi responsabilă judecată clinică, în care pacientul să fie un partener şi în cursul căreia analiza risc vs beneficiu va decide ceea ce este în avantajul pacientului şi familiei sale.

Bibliografie

Alberti K.G., Zimmet P.Z. – Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I : Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO commission. *Diabetic Medicine,* 1998,15, 539-53.

Baldesarini R.J., Cohen B.M., Teicher M.H. – *Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. Arch. Gen. Psychiatry.* 1988, 45-79.

Davis J.M., Chen N., Glick I.D. – A meta-analysis of efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003, 60, 553-64.

Davis J.M., Chen N. – Old vs new: weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics. *Eur. Psychiatry.*, 2005, 20, 7-14.

Kahn R., Buse J., Ferrannini E. şi colab. – The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care,* 2005, 28, 9, 2289-2304.

Leucht S., Corves C., Arbter D. şi colab. – Second-generation vs first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009, 373, 31-41.

Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. şi colab. – A meta-analysis of head to head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Amer. J. Psychiatry.*, 2009, 166, 152-63.

Leucht S., Wahlbeck K., Hamann şi colab. – New generation antipsychotics vs low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003, 361, 1581-1589.

Leucht M.D., Pitschel-Walz G., Engel R.R. şi colab. – Amisulpride, an unusual „atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Amer. J Psychiatry,* 2002, 159, 180-190.

Marder R.S., Hurford I.M., van Kamen D.P. – Second-generation antipsychotics, În: Sadock B.J., Sadock V., Ruiz P. (sub red.) – *Kaplan's and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry,* ed. a IX-a, Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins, vol II. 2009, 3206-3240.

Margolis R.L. – The choice of antipsychotics in schizophrenia. *Nature Reviews. Neurology,* 2009, 5, 308-310.
McIntyre R.S. şi colab. – A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Dis.* 2009, 11, 673-686.
Miyamoto S., Merrill B.D., Lieberman J.A., Fleischacker, Marder S.R. – Antipsychotic drugs, În: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First MB, Maj M (sub red.), *Psychiatry,* ed. a III-a, vol.II, 2007, 161-2201.
Peuskens J., Moller H.J., Puech A. – Amisulpride improve depressive symptoms in acute excerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. *Eur. Neuropsychopharm.,* 2002, 12, 305-310.
Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S. şi colab. – Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Res.,* 2010, 123 (2-3), 225-253.
Ryan M.C., Thakore J.H. – Physical consequence of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome, *Life Sci.,* 2002, 71, 239-257.
Ryan M.C., Collins P., Thakore J.H. – Impaired fasting glucose and elevation of cortisol in drug – naïve first episode schizophrenia, *Amer. J. Psychiatry,* 2003, 160, 284-297.
Stahl S. – *Psychopharmacology of antipsychotics,* 1999, M. Dunitz, Londra.
Straker D., Correll C.U., Kramer-Ginsberg E., Abdulamid N., Koshy F., Saint-Vil R., Kane J.M., Manu P. – Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotic medications. *Amer. J. Psychiatry,* 2005, 162:6, 1217-1221.
Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P. şi colab. – Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic, *Amer. J. Psychiatry,* 2006, 163, 611-622.
Tamminga C.A. – Practical treatment information for schizophrenia. *Amer. J. Psychiatry,* 2006, 163, 4, 563-565.
Thakore J.H. – Metabolic syndrome and schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry,* 2005, 186, 455-466.
Wilkaitis J., Mulvihil T., Nasrallah H.A. – Classic antipsychotic medications. În: Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. (sub red.) *Textbook of Psychopharmacology,* Amer. Psychiatric Publ., 2004, 425-442.

Antidepresivele

D. Prelipceanu

Sunt psihotrope care restabilesc dispoziţia depresivă (acţiune timoanaleptică) până la normalizarea, fie chiar până la inversiunea ei (excitaţie maniacală). Ipoteza monoaminică a depresiei postulează că depresia s-ar datora unui deficit de noradrenalină şi/sau serotonină la nivelul receptorilor sistemelor respective. Acest deficit poate fi combătut în două feluri: în primul rând, prin inhibiţia recaptării celor doi transmiţători din fanta sinaptică, astfel încât va creşte cantitatea lor în fantă cu exercitarea unei activităţi fiziologice mai intense; în al doilea rând, prin inhibiţia catabolizării intracerebrale a neurotransmiţătorilor, prin inhibiţia unor enzime ce participă la acest proces (cum e cazul timoanalepticelor care inhibă MAO crescând astfel cantitatea de nA şi 5HT cerebrală). Nu există diferenţe mari de eficienţă clinică între diferitele clase de antidepresive (AD). Cu toate acestea, profilul de efecte secundare al acestor medicamente diferă şi aceste profiluri pot deveni unul dintre factorii principali în decizia de prescriere a unui anumit antidepresiv.

Antidepresivele se clasifică, după un criteriu cronologic, în trei mari grupe:

– AD de primă generaţie (IMAO, triciclice – ADT);

– AD de a II-a generaţie (inhibitoare selective ale recaptării serotoninei – ISRS, inhibitori selectivi ai nA – ISN, antidepresive tetraciclice – Trazodona, inhibitori ai recaptării nA şi DA – IRND, inhibitori ai recaptării DA – IRD);

– AD de a III-a generaţie (inhibitori ai recaptării 5HT şi nA–IRSN, antidepresive noradrenergice şi specific serotoninergice – NaSSA, antidepresive melatoninergice – agomelatina).

Relevanţa clinică a acestei clasificări este minimă, toate aceste grupe ilustrând ipoteza monoaminică a depresiei, deosebirea esenţială constând în profilul îmbunătăţit de siguranţă al tuturor AD noi în comparaţie cu cele din prima grupă. În principal, progresul constă în înlăturarea efectelor secundare anticolinergice ale ADT, care erau adesea motiv de *drop-out,* precum şi a cardiotoxicităţii şi riscului suicidar prin supradozarea ADT de către pacientul depresiv.

Noile antidepresive diferă ca structură de compuşii claselor anterioare ceea ce a adus o serie de avantaje în acţiunea şi în spectrul de efecte secundare. Aceasta a simplificat utilizarea antidepresivelor în practica clinică şi a extins utilizarea unor preparate în alte patologii cum ar fi depresia atipică, tulburarea obsesiv-compulsivă, tulburările de anxietate. În ciuda succeselor înregistrate, ca şi în cazul antidepresivelor clasice, 60-70% dintre pacienţii cu depresie majoră răspund la un anumit medicament, iar răspunsul se observă după 3-4 săptămâni. Medicul se poate pronunţa asupra eficacităţii unui AD la un pacient după aplicarea timp de 4-8 săptămâni a unei doze ce tinde spre doza maximă indicată. Dacă tratamentul antidepresiv este suprimat până într-un an de la remisiune, există un risc de 50% ca pacientul să aibă un alt episod de tulburare depresivă majoră. Dacă tratamentul este continuat mai mult de un an de la remisiune, există un risc de 10-15% de recurenţă astfel că recomandările actuale indică tratarea primului episod cu un antidepresiv până la remisiune şi apoi încă 6-12 luni de continuare a tratamentului. Pentru cei cu mai multe episoade, lucrurile sunt mai puţin clare. Cercetările mai noi indică şi faptul că doza de AD care a indus remisiunea va fi şi cea de menţinere (şi nu jumătate din doză, cum se spunea până acum). În cazul pacienţilor rezistenţi la tratament, schemele de tratament sunt variate şi de o mare diversitate, mai întâi fiind aplicată o secvenţă de AD, iar apoi diferite combinaţii.

Jumătate până la o treime dintre din pacienţii depresivi răspund la un antidepresiv, iar 90% răspund finalmente, după mai multe încercări succesive cu diferite antidepresive/combinaţii de antidepresive. Până la jumătate dintre cei care răspund la tratament ajung în stadiul de remisiune completă (stadiul asimptomatic) în primele 6 luni de tratament, iar aproximativ două treimi (după unii autori chiar trei pătrimi) se pot remite după 2 ani de tratament continuu, aşa cum arată meta-analize citate de Stahl (2000). Aproximativ jumătate din pacienţii respondenţi recad în cursul primelor 6 luni de remisiune dacă sunt trecuţi pe medicaţie *placebo,* în comparaţie cu doar 10-25% în cazul celor care continuă să ia antidepresivul care le-a adus remisiunea.

ANTIDEPRESIVE TRICICLICE (ADT)

D. Prelipceanu, V. Marinescu

Primele antidepresive au fost cele triciclice şi IMAO. Ulterior s-au sintetizat şi preparate încadrate în grupa antidepresivelor tetraciclice. Triciclicele şi tetraciclicele au structuri similare şi efecte biochimice de asemenea similare. S-a crezut iniţial că acţiunea antidepresivă derivă din capacitatea lor de a bloca recaptarea nA şi/sau 5HT. Această caracteristică a stat la baza teoriilor asupra biologiei depresiei, respectiv teoriile privind nivelul scăzut al nA şi 5HT. Teoria monoaminică a depresiei este astăzi pusă în chestiune, fiind considerată insuficientă. Datele de cercetare acumulate de-a lungul anilor au dus la teorii tot mai complexe pentru că efectele farmacologice ale medicamentelor sunt mai mult decât efectul primar de recaptare a neurotransmiţătorilor respectivi şi include efecte pe receptorii pre- şi post-sinaptici, pe sistemele de mesageri secundari şi alte sisteme de neurotransmiţători, o modulare a sintezei neurotransmiţătorilor şi o reglare a expresiei genetice a celulelor. Aceste efecte complexe conduc la diferenţe din punctul de vedere al eficacităţii şi efectelor secundare. La un moment dat, s-a vorbit despre efectele relative de recaptare a nA (proprietăţi activatoare) faţă de 5HT (proprietăţi sedative). Sedarea, de exemplu, este acum atribuită nu numai efectelor 5HT şi anticolinergice, ci şi efectelor pe receptorii H1.

Principalele mecanisme de acţiune a AD sunt următoarele:

1. mecanisme presinaptice:
   - blocarea recaptării monoaminelor, în principal 5HT şi nA
   - antagonizarea inhibiţiei presinaptice, prin autoreceptorii alfa2 şi 5HT1A;
2. mecanisme postsinaptice:
   - desensibilizarea receptorului beta post-sinaptic;
   - desensibilizarea receptorului 5HT2;
   - mecanisme de transducţie intracelulară, prin intermediul formării de mesageri secundari intracelulari şi al activităţii tirozinkinazelor.
3. mecanisme de modulare hormonală, în principal legate de glucocorticoizi;
4. variaţii în expresia genetică, în special prin inducerea genelor c-fos în diferite localizări cerebrale;
5. acţiune asupra plasticităţii neuronale, evitând distrugerea neuronală şi protejând homeostazia sinaptică.

În tratamentul cu triciclice sunt necesare câteva măsuri generale. Efectele secundare pot fi mai mici dacă se reduce doza sau pot fi evitate prin creşterea treptată a dozelor. În caz de efecte secundare persistente, se poate utiliza alt antidepresiv cu profil distinct de efecte secundare. Doza care a dus la răspuns este doza de menţinere a tratamentului. La întreruperea tratamentului, este prudent să se reducă doza zilnică cu maximum 25-50 mg pe zi la fiecare două-trei zile. La întreruperea bruscă pot apărea fenomene de *rebound*, de ex. colinergice (greaţă, crampe, transpiraţii, cefalee, vomă etc.).

Efecte secundare ale antidepresivelor triciclice

La începutul tratamentului se poate produce *suprasedare* (somnolenţă, senzaţie de slăbiciune, apatie), mai rar *hiperactivare* (anxietate, insomnii, nelinişte care răspunde la sedative, tranchilizante). Dacă persistă, este necesară revizuirea dozelor.

Efecte anticolinergice – uscăciunea gurii, tahicardie, retenţie urinară, constipaţie, creşterea presiunii intraoculare, tulburări de acomodare vizuală. AD triciclice sunt contraindicate la prostatici şi glaucomatoşi.

Efecte cardio-vasculare – hipotensiune ortostatică (ce poate surveni în orice perioadă de tratament), foarte rar hipertensiune arterială. IMAO pot declanşa HTA paroxistică gravă, care apare la asocierea unui medicament cu proprietăţi hipertensive (efedrină, amfetamine) sau cu AD triciclice sau după alimente bogate în tiramină. De aceea asocierea AD triciclice cu IMAO este nu numai de evitat, dar trebuie să se respecte un interval de 14 zile după întreruperea IMAO; este riscantă de asemenea asocierea IMAO cu ECT. AD triciclice nu se administrează după un IM recent şi se prescriu cu prudenţă la cardiaci datorită riscului apariţiei aritmiilor şi efectului inotrop-negativ.

Efecte dermatologice (vasculită cutanată, urticarie, fotosensibilitate).

Efecte metabolice, endocrinologice (amenoree, galactoree, creştere ponderală).

Efecte neurologice, psihiatrice (viraj din depresie în manie sau hipomanie, tremor, scăderea pragului convulsivant, provocarea de cicluri rapide în tulburarea bipolară).

Risc de suicid (prin supradozaj cu triciclice; primejdios pentru că produce tulburări cardiace, are acţiune epileptogenă care poate genera convulsii).

INHIBITORI SELECTIVI AI RECAPTĂRII SEROTONINEI (ISRS)

D. Prelipceanu, V. Marinescu

Această clasă de AD, inaugurată de fluoxetină (Prozac) în 1998 în SUA, a cunoscut un mare succes în deceniul care a urmat, atât printre psihiatri, cât şi la marele public, datorită efectului antidepresiv care asociază şi o componentă activatoare (în cazul Fluoxetinei) şi datorită lipsei cardiotoxicităţii (în cazul ADT), în uz până atunci şi care limita mult utilizarea acestora din urmă. Publicul american, sensibil la publicitate, a preluat cu entuziasm mesajele optimiste ale presei de consum, care a văzut în noul AD o soluţie nu doar de tratare a depresiei, ci şi de obţinere a fericirii. Un efect adiţional al succesului ISRS şi al Prozacului a fost destigmatizarea depresiei

(Sussman, 2009). După cum spune şi numele clasei, aceşti compuşi blochează selectiv recaptarea serotoninei la nivel presinaptic prin efectele lor inhibitorii pe transportorul Na/K ATP-dependent. Acţiunea pe serotonină este mai puternică decât cea a triciclicelor fără a avea efecte semnificative pe alţi receptori, ca AD triciclice, de unde rezultă şi o mai bună tolerabilitate şi creşterea complianţei pacienţilor. Creşterea tonică a serotoninei se produce în cel puţin două etape. Iniţial ISRS duc prin blocarea mecanismului de recaptare la o creştere semnificativă a disponibilităţii serotoninei în fanta sinaptică. Efectul antidepresiv trebuie aşteptat, ca şi la alte antidepresive, timp de 3-4 săptămâni. Prin administrare repetată, apare o reducere a sensibilităţii autoreceptorilor somato-dendritici şi terminali 5HT1. Un efect secundar este şi acţiunea serotoninei pe heteroreceptorii 5HT2, ceea ce duce la o scădere a nivelului dopaminei, cu un oarecare risc, redus de altfel, de apariţie a parkinsonismului şi akatisiei. Nu au eficienţă AD triciclice sau duale în durerile cronice. ISRS şi-au demonstrat superioritatea faţă de AD care le-au precedat (ADT, IMAO, Trazodon) din punctul de vedere al siguranţei datorită lipsei efectelor anticolinergice (cu excepţia – parţial – a Paroxetinei), lipsei antagonismului alfa1-adrenergic (responsabil de hipotensiunea ortostatică).

ISRS diferă şi selectivitate ca structură chimică. Paroxetina, Sertralina, de exemplu au un singur izomer, pe când fluoxetina, citalopramul au forme racemice (sunt formate dintr-un amestec echimolecular de izomeri optici). Separarea celor doi izomeri este importantă pentru că adesea numai unul este fiziologic activ. Diferenţele structurale conferă heterogenitatea farmacocinetică şi farmacodinamică a acestor compuşi.

Un ISRS cu semi-viaţă oferă protecţie mai mare pentru sindromul de discontinuare/noncomplianţă în situaţia întreruperii tratamentului. Toate ISRS cer precauţii speciale în privinţa urmăririi interacţiunilor medicamentoase după întreruperea tratamentului. De exemplu, Fluoxetina necesită 5 săptămâni de *wash-out* înainte de a trece pe IMAO datorită timpului de înjumătăţire foarte lung şi faptului că metabolitul ei, norfluoxetina este şi el activ. Paroxetina are cel mai mare risc de sindrom de discontinuare, datorită timpului redus de înjumătăţire redus şi de aceea necesită scăderea lentă a dozelor la întrerupere. Unii autori recomandă chiar asocierea, pe durata ultimelor 2 săptămâni, a unui pasaj de Fluoxetină care să acopere simptomele de discontinuare. Variabilitatea în durata timpului de înjumătăţire este asociată cu un grad oarecare de variaţie în atingerea concentraţiei plasmatice stabile care nu corelează şi nu are valoare predictivă asupra momentului debutului acţiunii antidepresive. Practic intervalul de debut al acţiunii ISRS e acelaşi pentru toate preparatele.

ISRS sunt: Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram. Sunt indicate în tratamentul diferitelor tulburări depresive, ca medicaţie de primă alegere datorită eficacităţii comparabile cu triciclicele şi profilului efectelor secundare mai favorabil decât al acestora. Deşi s-au stabilit, de către agenţiile de reglementare, indicaţii oficiale pentru fiecare ISRS, acţiunea lor farmacologică este un efect de clasă focalizat pe spectrul depresie – tulburări de anxietate. În depresia majoră unipolară sunt indicate toate ISRS.

În tulburarea disforică premenstruală sunt indicate Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina; în depresia bipolară Fluoxetina în combinaţie cu Olanzapina (preparatul Symbyax); în TAG Escitalopram şi Paroxetina; în TOC Fluoxetina, Fluvoxamina, Sertralina, Paroxetina; în tulburarea de panică Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina; în PTSD Paroxetina şi Sertralina; în anxietatea (fobia) socială Sertralina, Paroxetina; în bulimia nervoasă fluvoxamina. ISRS pot fi utilizate în depresia din tulburarea bipolară, depresiile reactive, depresiile vârstnicului, depresiile cu risc suicidar crescut (ştiut fiind că există o corelaţie între suicid şi nivelul scăzut de serotonină şi acid 5-hidroxiindolacetic la nivel cerebral) pentru că nu pot fi utilizate, ca supradoză, în scop suicidar. Alte tulburări în care pot fi utilizate sunt tricotilomania, tulburările de control ale impulsului, depresia secundară alcoolismului sau altor substanţe psihoactive, depresia post-infarct miocardic (Sertralina), *post-stroke,* depresiile asociate altor boli somatice, interferenţele depresive din tulburările de personalitate.

Se administrează o dată pe zi. S-a observat apariţia unor recăderi sub tratament care se remit prin creşterea dozei. Dozele superioare se utilizează de obicei în TOC. Creşterea dozelor peste nivelul prezentat poate să nu amelioreze răspunsul din depresie, toate ISRS fiind tolerate într-un regim de dozaj amplu.

Escitalopram (Cipralex) este de cel puţin o sută de ori mai selectiv pentru site-ul de recaptare a 5HT decât oricare dintre ISRS (Owen ş.a., 2001; Montgomery, 2003). Este S-enantiomer al formei racemice a Citalopramului şi singurul enantiomer activ ca inhibitor al serotoninei, celălalt, forma R, fiind inactiv. Enantiomerul R are doar o slabă afinitate pentru receptorul H1. Escitalopramul are acţiune dual pe serotonină deoarece creşte stabilitatea legării de transporterul serotoninei prin mecanismul allosteric, ce decurge din structura sa allosterică însăşi, care determină o auto-augmentare a mecanismului de legare serotoninică. Rezultă, în plan clinic, o mai intensă activitate antidepresivă şi anxiolitică, în comparaţie cu Citalopramul. Escitalopramul are un redus potenţial de interacţiune cu alte medicamente, chiar în cazul unora care interferă cu aceleaşi izoenzime CYP450 care îl metabolizează. Ca toate ISRS, poate fi administrat doar la un interval de 14 zile după un IMAO. Efectele secundare scad mult în intensitate dacă este luat în primele zile împreună cu alimentele, fapt valabil şi pentru alte ISRS. Doza este de 10 mg/zi, studiile clinice sugerând că efectul nu creşte cu creşterea dozei la 20 mg, deşi unii pacienţi pot beneficia de creşterea dozei care nu trebuie să fie mai devreme de o săptămână. Este recomandat în depresia majoră (10-20 mg/zi), TAG (10-20 mg/zi) şi tulburarea de panică cu/fără agorafobie (5-20 mg/zi). Menţinerea remisiunii se face cu ultima doză timp de 6 luni. În anxietatea socială se începe cu 10 mg şi, în funcţie de răspuns, după 2-4 săptămâni, se continuă cu 5 sau 20 mg/zi, doze care, pentru consolidarea răspunsului pozitiv, trebuie continuate 3-6 luni. La vârstnicii sub 65 de ani, se utilizează jumătate din doze, evitându-se dozele mari (20 mg/zi). Mai multe studii au arătat ameliorarea simptomelor cognitive din depresia majoră sub tratament cu Escitalopram, precum şi un debut mai rapid (2 săptămâni sau chiar mai puţin) al acţiunii antidepresive evaluate clinic (cu scala CGI - I).

Efectele adverse sunt caracteristice clasei:

– gastrointestinale (greaţă la începutul tratamentului şi legată de doză, diaree, constipaţie, indigestie, dureri abdominale, creşterea în greutate);

– psihice (agitaţie, anxietate, insomnii/somnolenţă, tremor, akatisie la creşterea rapidă a dozei, ameţeală, uşoare dismnezii de evocare, aplatizare emoţională);

– sindrom serotoninergic (confuzie, nelinişte, mioclonii, hiperreflexivitate, transpiraţii, frison, tremor);

– disfuncţii sexuale (până la 30% dintre cazuri – tulburări de ejaculare, anorgasmie, impotenţă);

– suprarenale (precipitarea sindromului de secreţie inadecvată de ADH);

– altele: crampe musculare, simptome pseudogripale, oboseală, rush cutanat, căscat, hiperiritabilitate.

În general efectele neplăcute se corectează cu timpul sau cu ajustarea dozelor. Efectele sexuale pot deveni supărătoare pentru unii pacienţi. Pot fi corectate.

Fluvoxamina este un inhibitor al izoenzimelor CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 3A4. Determină creşterea de două ori a concentraţiei plasmatice a Alprazolamului dacă acesta este administrat concomitent. Concentraţia plasmatică a altor BDZ, a cafeinei, aminofilinei, propranololului, carbamazepinei, metadonei, triciclicelor, clozapinei cresc de asemenea dacă sunt administrate concomitent cu Fluvoxamina. În cazul fumătorilor, nivelul plasmatic al Fluvoxaminei scade cu cca 25%, în comparaţie cu nefumătorii, prin inducţia enzimatică a izoenzimei CYP 1A2.

Compararea directă a beneficiilor terapeutice a unui ISRS sau altul nu a arătat superioritatea vreunuia, dar răspunsul este cert variabil la un anume pacient. Sunt studii care demonstrează că peste 50% dintre pacienţii care au răspuns insuficient la un ISRS vor răspunde bine la un altul, aşa încât încercarea consecutivă a unor ISRS este utilă înainte de a trece la o altă grupă de antidepresive.

ISRS sunt probabil sigure în sarcină, studiile nesemnalând tulburări congenitale fetale datorate lor.

ANTIDEPRESIVE DUALE

D. Prelipceanu

Blocanţii de recaptare NA şi DA (modulatori adrenergici)

Bupropionul (Wellbutrin) are proprietăţi destul de slabe, după unii autori, şi inconstante, de blocare a recaptării DA, dar este un agonist al nA. Are un metabolit hidroxilat (hidroxybupropion), compus activ, care nu numai că este un blocant al recaptării nA şi DA mult mai puternic decât bupropionul, dar se şi concentrează în

creier. De aceea, bupropionul ar putea fi socotit mai curând un precursor decât un medicament propriu-zis, iar hidroxibupropionul a fost deja testat în studii clinice pentru proprietăţile sale antidepresive. Clinic, este activator sau chiar un stimulant al dispoziţiei şi are ca efect advers provocarea de crize convulsive. Datorită lipsei componentei serotoninergice, acest medicament nu pare asociat cu disfuncţia sexuală. Este singurul AD aprobat pentru tratamentul profilactic în tulburarea afectivă sezonală. Datorită efectului DA-ergic s-a considerat că bupropionul ar fi un bun tratament adăugat ISRS pentru combaterea efectelor adverse sexuale ale acestora, fapt ce nu a putut fi demonstrat în studii clinice. Un studiu cu doza de 300 mg bupropion a demonstrat slabe efecte în acest sens. Bupropionul este recomandat în tratamentul adicţiei la nicotină, fiind recomandat la indivizii care doresc să nu mai fumeze, şi în tratamentul ADHD la adulţi, datorită efectului nA-ergic.

Inhibitorii de recaptare serotonină – nA (IRSN, inhibitori duali de recaptare)

În acest grup sunt incluse Venlafaxina, Milnacipramul, Duloxetina. IRSN se deosebesc de triciclice prin selectivitatea mecanismului de blocare simultană a transporterului serotoninei şi nA, ceea ce determină cvasiabsenţa efectelor secundare anticolinergice, caracteristice triciclicelor. Toleranţa lor este mai bună datorită lipsei afinităţii pentru receptorii histaminici, muscarinici, adrenergici (alfa şi beta).

O particularitate a acestei clase este eficienţa asupra simptomelor dureroase asociate depresiei. Astfel Milnacipramul a avut efect benefic asupra simptomelor dureroase, depresiei, oboselii şi somnului în doze de până la 200 mg/zi, iar Duloxetina a fost eficientă, la doze de 60-120 mg/zi, atât în depresia cu simptome dureroase, cât şi în durerea neuropată din diabet.

Venlafaxina (Effexor, Efectin), medicamentul prototip, are proprietăţi de inhibare a recaptării nA şi 5HT (şi în mai mică măsură a DA), dar fără proprietăţile de blocare a receptorilor alfa1, colinergice şi histaminergice. Potenţa inhibitorie pe sistemul 5HT este de 15 ori mai mare decât pe nA datorită faptului că acţiunea ei farmacologică are loc prin intermediul metabolitului activ o-methyl-venlafaxina, care este de asemenea de 6 ori mai activ pe 5HT decât pe nA. În funcţie de doză, Venlafaxina are diferite grade de inhibare a recaptării 5HT (cel mai puternic şi prezent la doze mici, 75-100 mg), recaptării nA (putere moderată şi prezent la doze mai mari) şi recaptării DA (prezent la cele mai mari doze). De fapt, Venlafaxina este slab inhibitoare a recaptării DA in vitro, efect probabil nerelevant în clinică la doze terapeutice. Oricum nu a putut fi demonstrat clinic la doze de 75-150 mg. Efectul de blocare a nA este progresiv recrutat odată cu creşterea dozelor, dar acest fapt nu este încă demonstrat de vreme ce nu este încă posibilă evidenţierea imagistică a ocupării transporterului nA in vivo. Se poate spune că Venlafaxina are un profil asemănător cu triciclicele, dar că prezintă avantajul secvenţialităţii efectului terapeutic, aşa cum

am arătat, de unde posibilitatea „ocolirii" – prin manevrarea dozajului concomitenţei efectelor, inclusiv a celor secundare.

Venlafaxina este recomandată în depresia severă, în cea psihotică, depresia bipolară (în care este recomandare de linia a II-a), depresia asociată cu anxietatea, depresia post-partum, anxietatea generalizată (75-150 mg/zi), în fobia socială. Poate fi recomandată în tulburări în care ISRS sunt recunoscute ca eficiente, dat fiind că Venlafaxina se comportă ca un inhibitor selectiv de 5-HT în doze mici şi medii (până la 100 mg), în tulburarea obsesivă compulsivă, tulburarea de panică, PTSD, tulburarea disforică premenstruală. Fără să aibă indicaţii formale în aceste ultime afecţiuni, Venlafaxina poate fi utilizată la pacienţii care nu au răspuns la antidepresivele empiric stabilite, adică la ISRS (Thase, Sloan, 2004). Această categorie de antidepresive mai este utilizată în tratamentul durerilor cronice.

Milnacipram (Ixel) inhibă 5HT şi NA *in vivo* şi *in vitro*. Deşi acţiunea inhibitorie este preponderentă pe receptorul NA, Milnacipram este cel mai echilibrat AD dual din punctul de vedere al balanţei inhibiţiei acestor doi neuromediatori. Este considerat mai curând un inhibitor al recaptării NA şi 5HT (**IRNS**) decât invers (IRSN). Atât Milnacipramul, cât şi Duloxetina au afinitate neglijabilă pentru receptorii DA-ergici. Milnacipramul are un timp de înjumătăţire redus, de 8 ore şi stabileşte rapid, de aceea, niveluri plasmatice utile. Doze de Milnacipram de 50-100 mg de 2 ori/zi au fost găsite la fel de active ca 150 mg/zi de Amitriptilină/Imipramină (van Amerongen, 2002 ş.a.). Studii care au comparat Milnacipramul cu Fluvoxamina au constatat superioritatea primului în ameliorarea scalei HAM – D, 80% din pacienţi răspunzând după mai puţin de 4 săptămâni (în comparaţie cu Fluvoxamina, la care media de răspuns a fost de 6 săptămâni), altele au constatat efect comparabil cu Venlafaxina şi mai intens în comparaţie cu Fluoxetina. De asemenea, este bine tolerat şi sigur în tratarea depresiilor secundar accidentelor cerebrale şi anxietăţii asociate depresiei. Efectele secundare sunt mai puţin numeroase decât ale ISRS, lipsind greaţa şi anxietatea, nu este sedativ, nici stimulent. Nu alterează grafoelementele EEG din timpul somnului, nu potenţează efectele alcoolului, nu provoacă creştere în greutate, nu afectează conducerea cardiacă şi depolarizarea ventriculară, disfuncţia sexuală este practic inexistentă. Nu este necesară titrarea dozelor, toate dozele fiind la fel de bine tolerate, efect comparabil de regulă cu cel al ISRS. Nu s-au înregistrat efecte toxice la doze de 30 de ori mai mari decât doza terapeutică. Întrucât Cytocromul P450 nu este implicat în metabolizarea sa interacţiunile sale cu alte medicamente sunt foarte reduse, practic neglijabile. De asemenea absenţa interacţiunilor medicamentoase este determinată şi de procentul scăzut (13%) de legare de proteinele plasmatice. Administrat concomitent cu carbamazepina, nivelul plasmatic al Milnacipramului a diminuat cu 20%. Nu are interacţiuni cu sărurile de litiu şi cu Lorazepamul.

Duloxetina (Cymbalta) este aprobată pentru tratamentul depresiei majore, durerii neuropate din diabet, efectul ei clinic fiind de îmbunătăţire nu numai a simptomelor depresive, ci şi a simptomelor dureroase asociate depresiei. Efectul este mai notabil cu creşterea dozelor (60-80 mg/zi în doză unică vesperală). Este eficientă în anxietatea asociată depresiei, dar şi în tulburarea anxioasă generalizată, inclusiv la

vârstnici, precum şi în incontinenţa urinară la stres a femeilor. Tolerabilitatea este bună la doze de până la 120 mg/zi, aşa cum au demonstrat toate studiile. Insomnia poate apărea rar, dar poate fi evitată prin administrare matinală. Duloxetina nu are interacţiuni medicamentoase notabile.

Blocanţi ai receptorului 5HT2a şi inhibitori ai recaptării serotoninei

Trazodona (Trittico) este un AD tetraciclic, destul de asemănător structural cu triciclicele şi nefazodona (neînregistrată în ţara noastră). Aceşti agenţi blochează şi recaptarea serotoninei, dar mai slab decât triciclicele sau ISRS. Trazodona este un AD tetraciclic care blochează de asemenea receptorii alfa1 şi pe cei histaminici (poate de aici puternica sa acţiune sedativă şi recomandările de a-l folosi ca hipnotic care nu dă dependenţă). Se deosebeşte de triciclice deoarece îi lipsesc proprietăţile de blocare a recaptării nA şi de blocare a receptorilor colinergici. Un efect secundar rar, dar important, este priapismul care poate fi tratat prin injectarea de agonişti alfa-adrenergici în penis, pentru a rezolva priapismul şi a preveni lezarea vasculară de la acest nivel. Nefazodona nu blochează la fel de puternic receptorii histaminergici şi de aceea nu este aşa de sedativ. În plus, are pe lângă acţiunea de slab inhibitor al recaptării serotoninei şi acţiune de uşoară inhibare a recaptării nA.

ALTE ANTIDEPRESIVE

D. Prelipceanu

Inhibitori selectivi de recaptare nA (ISN - Reboxetina)

Primul AD inhibitor al recaptării nA este reboxetina (Edronax). Acţiunea farmacologică selectivă pe un sistem receptorial sau altul, în speţă, în cazul teoriei monoaminergice a depresiei pe 5HT sau nA rămâne din punct de vedere clinic un deziderat. Studii numeroase au arătat că, empiric, fiecare din clasele de AD cu unul din aceste mecanisme funcţionează la un pacient sau altul, fără să putem stabili predictiv la care. Există totuşi criterii clinice empirice care sugerează o opţiune terapeutică sau alta şi care se confirmă sau nu în clinică. Depresia „serotoninergică" (sau mai curând „serotoninică" de vreme ce se caracterizează prin simptome ale unui sindrom deficitar serotoninic) constă în depresie cu anxietate cronică/critică episodică, fobii, obsesii, compulsiuni, tulburări de alimentare şi ar trebui să răspundă la AD serotoninergice (ISRS de ex., sau trazodonă). Se întâmplă şi în clinică astfel, de vreme ce tratamentul tulburărilor de spectru obsesional, tulburările anxioase se tratează cu doze mari de ISRS. Dimpotrivă, aşa-numita depresie adrenergică, carac-

terizată printr-un sindrom deficitar adrenergic, se caracterizează prin depresie inhibată, cu retard motor, fatigabilitate, apatie, deficit de concentrare a atenţiei, lentoare cognitivă, de procesare a informaţiei şi ideativă, hipomnezie de fixare, ar trebui să răspundă la AD adrenergice. Nu există decât o confirmare parţială în această problemă, şi anume pe modelul animal (Stahl, 2000), datorită faptului că AD ISN sunt de dată ceva mai recentă. Reboxetina poate fi utilizată în depresiile severe, ca AD de primă linie sau dacă alte AD nu au dat rezultate, sau ca medicaţie adiţională unui AD serotoninergic în cazul unei depresii rezistente. Acţiunea antidepresivă a Reboxetinei se exercită probabil prin receptorii postsinaptici beta-1, iar cea activatoare a inhibiţiei motorii şi fatigabilităţii probabil prin căile noradrenergice care leagă *locus coeruleus* de cortexul limbic. Efectele secundare decurg din stimularea receptorilor beta-1 (tahicardie) şi reducerea reactivă, la simpaticotonia adrenergică, a tonusului parasimpatic, rezultând un sindrom „pseudo-anticolinergic" (gură uscată, constipaţie, retenţie urinară).

Tianeptina. Stimulatori de recaptare serotoninică

Exemplul-tip este tianeptina, un agent care modifică allosteric recaptarea serotoninei într-o manieră aproape la opusul celor ISRS. Cu toate că aceasta ar însemna din punct de vedere teoretic un potenţial de producere a depresiei, tianeptina se dovedeşte un antidepresiv.

Tianeptina (Coaxil, Stablon) este un antidepresiv greu încadrabil în categoriile de AD cunoscute. Deşi are o structură oarecum asemănătoare triciciclicelor, nucleul central şi lanţul lateral sunt diferite. Ca urmare, rezultă un mod selectiv de creştere a captării serotoninei, dar fără influenţarea altor receptori (muscarinici, histaminici, adrenergici, dopaminici) care ar putea produce efecte secundare neplăcute. Tianeptina reduce nivelul plasmatic de ACTH şi cortizol prin diminuarea reactivităţii axei hipofizo-hipotalamo-corticosuprarenale şi hipotalamusului ceea ce creşte, în plan clinic, rezistenţa la stres şi capacitatea de adaptare la evenimente noi, neprevăzute, stresante. Studii pe model animal au demonstrat efectul tianeptinei de refacere a celulelor piramidale din câmpul CA1 al hipocampului şi de remodelare dendritică, ceea ce asigură o acţiune protectivă asupra neuronilor hipocampali la efectele toxice produse de stres. În plus, tianeptina a ameliorat funcţiile cognitive (atenţia, capacitatea de învăţare, memoria), probabil tot în relaţie cu acţiunea reparatorie a neuronilor hipocampusului. Cercetări RMN au arătat efectul tianeptinei de stopare a pierderilor de volum hipocampic, consecinţă a depresiei cu durată prelungită. Depresia se asociază şi cu atrofia celulelor gliale din girusul dinţat şi amigdală şi scurtarea şi reducerea numerică a dendritelor din câmpul CA3 din hipocamp, alături de o reducere a neurogenezei din girusul dinţat (principala sursă de neurogeneză la vârsta adultă). Toate aceste alterări au fost influenţate pozitiv de tianeptină prin remodelarea dendritică pe care o stimulează. Tratamentul cronic cu tianeptină a stimulat neurogeneza şi a exercitat un efect global de prevenire a apoptozei la nivelul

cortexului cortical şi mai multor subregiuni hipocampice, acţiuni care alcătuiesc un adevărat efect de refacere a neuroplasticităţii în depresia cronică. Profilul de siguranţă al tianeptinei s-a dovedit, de-a lungul anilor remarcabil prin absenţa efectelor anticolinergice, absenţa sedării, insomniei, hepatotoxicităţii, creşterii în greutate, toxicităţii supradozelor (luate uneori în scop suicidar de către depresivi), buna toleranţă cardiacă. Aceste caracteristici fac utilă tianeptina în tratarea depresiei care complică infarctul miocardic, stroke, alcoolismul cronic, sau a depresiei comorbide la pacienţii coronarieni, cu afecţiuni endocrine, cardio-pulmonare, neurologice (epilepsie) sau la vârstnici.

Mirtazapina. Antagonişti alfa2

Dintre antidepresivele cu un efect de acest tip, sunt disponibile în ţara noastră mianserina (care este şi un antagonist 5HT2) şi mirtazapina (exercită şi un antagonism alfa1). Mianserina şi Mirtazapina au de asemenea proprietăţi de antagonizare a 5HT2, dar aceasta este asociată altor acţiuni farmacologice.

Antidepresiv din această clasă, structural asemănătoare cu **mianserina** (Lerivon, Miansan, Mianserina), **mirtazapina** (Remeron, Esprital) are un profil farmacologic unic, diferit de celelalte antidepresive – antagonist puternic al auto- şi heteroreceptorilor centrali alfa2 adrenergici, antagonist al receptorilor 5HT2 şi 5HT3 şi efect minim pe recaptarea monoaminelor. Intensifică transmisia noradrenergică, dar nu prin inhibiţia recaptării, ci prin blocarea autoreceptorilor presinaptici alfa2 care duce la eliberarea de nA. Blocând preferenţial heteroreceptorii alfa2 de pe neuronii serotoninergici va influenţa eliberarea de serotonină. Prin blocarea receptorilor 5HT2 şi 5HT3 şi efectele de mai sus pe heteroreceptori, efectul net este de potenţare selectivă a neurotransmisiei mediată prin 5HT1. De aici şi profilul diferit al efectelor secundare în raport cu ISRS, care stimulează neselectiv receptorii 5HT. Mirtazapina (Remeron) are afinitate joasă pentru receptorii muscarinici, colinergici şi dopaminergici, dar are afinitate înaltă pentru receptorii H1. Combinarea activităţii antihistaminice cu potenţarea transmisiei noradrenergice poate explica faptul că AD este mai sedativ la doze mici decât la doze mari. Ca majoritatea AD, suprimă somnul REM. Dintre efectele secundare enumerăm: somnolenţa, sedarea excesivă, gura uscată, creşterea apetitului, creşterea ponderală. De obicei, efectele secundare sunt uşoare şi tranzitorii şi scad în timp. Nu survin modificări semnificative cardiovasculare sau psihosexuale. Are efecte antihistaminice.

Agomelatina – antidepresiv cu acţiune melatoninergică.

Normalizarea ritmurilor circadiene – o nouă direcţie în tratamentul depresiei

Agomelatina (Valdoxan) este un antidepresiv cu un nou profil receptorial care combină acţiunea de agonist direct pe receptorii melatoninici MT1 şi MT2 cu cea

antagonistă pe receptorul 5HT2b şi 5HT2c. Mecanismul mediat de blocarea receptorilor 5HT2c poate implica aşa-numita dezinhibiţie aminergică, cu eliberare, la nivelul cortexului prefrontal a DA şi nA. Aceste efecte combinate ar regla ritmul circadian şi agomelatina creşte astfel cantitatea de somn cu unde lente la pacienţii cu depresie unipolară. Interacţiunea dintre aceşti receptori contribuie la efectul antidepresiv al agomelatinei, care se însoţeşte de resincronizarea ritmurilor circadiene, desincronizate în depresie. Multe studii, ca şi tipurile clinice de depresie, relevă periodicitatea circadiană a simptomelor depresive, ca şi a intensităţii alterării dispoziţiei. Tulburarea sezonală, ciclotimia, bipolaritatea însăşi sunt dovezi evidente ale ciclicităţii pe diferite termene şi durate ale fenomenologiei afective. De asemenea, diverse ritmuri circadiene biologice (nivelul plasmatic al cortizolului, prolactinei, nA, inversarea ritmului normal circadian de secreţie a interleukinei 6) sunt perturbate în depresie. În depresie are loc o disrupţie a rutinelor zilnice, reflectate, sau provocate, de exemplu şi de desincronizarea secreţiei cortizolice cu ritmurile şi activităţile zilnice ale individului (Stetler, 2004). Resincronizarea ritmurilor circadiene este de aceea o premisă a efectului de reglare a dispoziţiei depresive. Unul dintre simptomele acestei perturbări este insomnia, diminuarea eficienţei reparatorii a somnului şi a cantităţii totale de somn, cu scăderea somnului cu unde lente şi alterarea somnului REM. Acestea sunt componente clinice şi fiziopatologice ale depresiei care necesită intervenţie psihofarmacologică şi, de multe ori, adăugarea unei medicaţii specifice celei antidepresive. Profilul receptorial particular al agomelatinei îi conferă şi efectul de potenţare a somnului fiziologic, în contextul acţiunii antidepresive, cu instalarea anterioară acesteia şi consolidarea încă din prima săptămână de tratament. Agomelatina a demonstrat în studii controlate eficienţă antidepresivă comparabilă cu Venlafaxina, cu semnificativ mai bune efecte asupra calităţii somnului şi uşurinţei trezirii matinale. Ameliorarea stării de alertă diurnă şi a stării de bine subiectiv s-a manifestat din prima săptămână de tratament. Itemul 6 (trezire matinală) din scala HAMD, dependent de intensitatea depresiei (şi index clasic al „endogenităţii") a fost identic la pacienţii care luau agomelatină şi cei care luau Venlafaxină, într-un studiu comparativ între cele două antidepresive, ceea ce sugerează o eficienţă a Agomelatinei comparativă cu venlafaxine în cazul depresiei severe. Pe de altă parte, Agomelatina nu are efectul sedativ diurn care poate deveni un efect secundar neplăcut în cazul altor antidepresive sau efectul de perturbare a somnului, ca în cazul unor ISRS. Perturbarea stadiilor 3 şi 4 ale somnului este frecventă şi în depresia bipolară şi poate chiar persista, ca un fenomen rezidual şi în perioadele interfazice, eutimice, aşa încât Agomelatina ar putea fi eficientă şi în faza depresivă a tulburării bipolare. Un studiu în depresia bipolară a relevat o rată a răspunsului la Agomelatină de 80%. Studiile efectuate până în prezent au confirmat buna toleranţă şi siguranţa agomelatinei. Se administrează vesperal, în doze de 50 sau 100 mg/zi.

STRATEGII ÎN UTILIZAREA AD

Datele care să permită predicţia celui mai eficient AD la un pacient dat sunt extrem de limitate. Profilul simptomatic dominant (inhibiţie, anxietate, slab control al impulsului, nelinişte) ar trebui să ofere o orientare utilă pentru clinician în alegerea medicamentului. Caracterul „atipic" (în sensul DSM IV-TR) al depresiei (hipersomnie, hiperfagie, apetenţă pentru glucoză) are ca indicaţie IMAO. Bipolaritatea pune problema producerii de viraje maniacale la pacienţii cu depresie bipolară. Unele date afirmă că ISRS şi bupropionul induc virajul cu o frecvenţă mai mică. Trăsăturile psihotice în contextul unui episod depresiv vor orienta spre utilizarea concomitentă a AD cu un AA sau aplicarea ECT. Numeroase studii clinice nu menţionează totdeauna diferenţe majore între diferitele antidepresive, sau faţă de un AD de referinţă, cum este considerată imipramina. Realitatea clinică nu confirmă adesea aceste afirmaţii şi se pune în discuţie eficacitatea unor AD în cazurile grave spitalizate. Efectele secundare şi interacţiunile sunt probabil criteriile cele mai utilizate, mai ales la pacienţii vârstnici. Aceste criterii se referă la alegerea AD în funcţie de tulburările concomitente ale pacientului sau tratamentele pe care le primeşte deja pentru aceste tulburări. Tolerabilitatea este un criteriu clinic important pentru alegerea unui tratament AD.

Perioada iniţială a tratamentului antidepresiv (perioada de pre-răspuns) durează până la apariţia primelor semne ale răspunsului terapeutic.

Obiectivele urmărite sunt: managementul efectelor secundare, care sunt inevitabile şi pot pune în chestiune continuarea tratamentului întrucât pacientul le resimte, dar nu constată nici o îmbunătăţire a stării sale depresive; menţinerea aderenţei la tratament, în pofida eventualelor efecte secundare şi a absenţei acţiunii antidepresive. Uneori este necesară urmărirea săptămânală a stării pacientului, fie şi prin telefon, ceea ce creşte încrederea pacientului, sudează relaţia terapeutică şi creşte şansele menţinerii aderenţei la tratament. Alteori, prescrierea unui anxiolitic ne ajută să câştigăm timp până la apariţia răspunsului. Alteori vom adapta doza, scăzând-o la jumătate, sau vom prescrie de la bun început doze mici, titrate ulterior în sus.

Perioada de răspuns terapeutic (perioada tratamentului acut) începe odată cu instalarea clinică a răspunsului şi durează 2-4 luni.

Se impun câteva precizări terminologice legate de comportamentul depresiei sub tratamentul AD aşa cum au fost definite de ACNP (*American College of Neuro–Psychopharmacology*, 2006).

Remisiunea: a) un moment primar final în tratamentul acut antidepresiv; b) este prezentă dacă durează cel puţin 3 săptămâni; c) al doilea criteriu de apreciere a rezultatului tratamentului acut antidepresiv este obţinerea unei bune funcţionări cotidiene; d) în studiile clinice randomizate controlate remisiunea trebuie să dureze 12-20 săptămâni pentru a fi considerată un rezultat primar al tratamentului.

Vindecarea: poate fi definită doar după mai mult de 4 luni de la debutul remisiunii.

Recăderea: a) apare după remisiune şi înaintea vindecării; b) trebuie ca un diagnostic de depresie majoră (DM), în sens DSM IV-TR, să poată fi stabilit.

Recurenţa: a) apariţia unui episod DM în sens DSM IV-TR; b) apare după debutul vindecării.

Răspunsul terapeutic poate fi parţial (remisiunea parţială, incompletă, cu reducerea în intensitate a simptomelor depresive, obiectivabilă pe scala HAMD) sau complet (remisiune completă). Perioada apariţiei răspunsului este, în general, de 3-6 săptămâni. Se citează cercetări mai recente, primite de unii autori cu reticenţe, care au evidenţiat că la majoritatea pacienţilor răspunsul începe după prima săptămână de tratament (Taylor, 2006; Katz, 2006), dar perioada variază de la pacient la pacient. Oricum, maximum de răspuns ce poate fi aşteptat, în cazul unui tratament antidepresiv adecvat ca doză şi durată, este de 80%, deşi mai realistă ar fi proporţia de 60-70%, printre aceşti pacienţi fiind şi unii la care răspunsul este incomplet (Ghid APA pentru depresia majoră, 2000, cit. de Boland, Keller, 2007). Dacă răspunsul este incomplet se vor creşte dozele până la limita apariţiei efectelor secundare şi abia apoi se va încerca un alt AD. Se va aştepta o perioadă de 4-8 săptămâni de la apariţia răspunsului incomplet înainte de a se trece la un alt AD. De obicei la schimbarea pe un AD dintr-o altă clasă se obţine răspuns la jumătate din pacienţi (Thase, 2002). Dacă răspunsul este absent se încearcă alt AD. Dacă după 2 AD, în doze şi pe durate adecvate, nu se obţine răspunsul se apreciază depresia ca fiind rezistentă şi se încearcă strategii de augmentare a răspunsului.

O problemă dificilă şi controversată este *rezistenţa la tratament* (depresia rezistentă). S-au stabilit, fără a deveni standarde, diferite strategii de tratament al depresiei rezistente. Motivele pentru care un pacient anume nu răspunde la un AD prescris timp suficient şi în doză suficientă sunt variate şi includ variaţii farmacogenetice între persoane, probleme de farmacocinetică, posibile interacţiuni cu alte medicamente, starea de sănătate a pacientului, prezenţa unor comorbidităţi psihiatrice sau abuz de substanţe. Şi-au probat o mai bună eficacitate următoarele strategii: trecerea la alt AD dintr-o clasă diferită, combinarea AD, în general unul cu profil serotoninergic cu altul noradrenergic, schimbarea cu Venlafaxină la doze înalte, ceea ce conduce la obţinerea unui efect similar cu varianta anterioară, dar utilizând doar un agent, adăugarea de litiu, adăugarea de T3, adăugarea de mianserină sau mirtazapină la un AD triciclic, adăugarea unui AA în doze subterapeutice (OLZ, RIS, AMS, QTP, CLZ), utilizarea a două AD din clase diferite, TEC.

Perioada de continuare durează 5-8 luni după terminarea perioadei de tratament acut.

Obiectivul ei este prevenirea recăderilor, pentru că stoparea tratamentului după obţinerea remisiunii creşte considerabil riscul de recădere.

Factorii de predicţie a recăderii sunt: un număr mai mare de trei episoade depresive anterioare; – comorbiditate cu distimia; comorbiditate cu adicţie de substanţe. Perioada de continuare trebuie să fie de cel puţin 6 luni după remisiunea

simptomelor depresive, un an sau mai mult după depresiile cu evoluţie mai lungă. Dozele trebuie să fie, probabil, cele cu care a fost obţinută remisiunea.

Discontinuarea tratamentului. Întreruperea tratamentului va fi judecată în aceiaşi termeni, ai beneficiului *vs* riscul opririi tratamentului.

Criterii care pot fi luate în calcul sunt vârsta pacientului la debutul depresiei, numărul de episoade, comorbidităţile. Discontinuarea rapidă favorizează apariţia unui sindrom de discontinuare. ISRS, cu excepţia Fluoxetinei, necesită o întrerupere graduală, de 1-2 săptămâni. Paroxetina este responsabilă de cel mai intens sindrom de discontinuare (insomnie, oboseală, jenă abdominală, chiar simptome pseudo-gripale). Venlafaxina, mai ales la doze mari, poate da un sindrom de discontinuare, la fel Duloxetina. ADT se reduc cu o rată de 25-50 mg la fiecare 2-3 zile.

Perioada de menţinere durează de la 5 ani până la indefinit şi urmăreşte profilaxia pe termen lung a recurenţei depresiei. Raţiunea ar fi legată de faptul că recurenţele repetate devin factori de risc ai recăderilor, escaladând mărirea duratelor în care depresia necesită tratament acut. În plus, este posibil ca creşterea numărului de episoade să crească şi numărul de AD folosite. Dacă episoadele anterioare au fost severe, cu afectarea funcţionării sociale a pacientului, cu răspuns insuficient la AD, cu risc de recurenţă crescut (cel puţin trei episoade) la o vârstă înaintată de debut probabilitatea de a fi necesară menţinerea îndelungată a tratamentului AD creşte.

S-au propus *criterii orientative pentru opţiunea de menţinere pe termen lung a tratamentului AD*: *a)* vârsta peste 50 de ani la debutul primului episod; *b)* vârsta de cel puţin 40 de ani la primul episod şi cel puţin o recurenţă; *c)* peste trei episoade; *d)* depresia cronică. Deşi sunt puţine studii care să clarifice problema, cele câteva existente care au urmărit pacienţi cu depresie recurentă (trataţi cu Venlafaxină sau Sertralină sau imipramină cu sau fără psihoterapie, toate vs placebo) confirmă minimizarea riscului recurenţei sub tratamentul de menţinere faţă de placebo. Se presupune că trebuie menţinut acelaşi AD cu care s-a obţinut remisiune în perioada acută, probabil în aceeaşi doză.

ANTIDEPRESIVELE ÎN SARCINĂ ŞI POST-PARTUM

Fără să avem date definitive, până în prezent nici un AD nu a dovedit efecte teratogenetice. În sarcină, cele mai utilizate, în prezent, sunt ISRS datorită profilului lor bun de tolerabilitate. Sunt date izolate, care nu provin din studii controlate, care ar sugera o posibilă teratogenitate după utilizarea Fluoxetinei, poate şi a altor ISRS. Un alt studiu multicentric, controlat a demonstrat siguranţa Venlafaxinei la gravide (Einarson, 2001). Toate AD trec în laptele matern, pot induce colici, dar nu sunt date despre alte efecte. Decizia continuării unui tratament AD se bazează pe o judecată clinică contextuală, care pune în balanţă riscurile unei depresii netratate vs posibilele riscuri ale continuării tratamentului, în acest context al literaturii referitoare la această problemă. Decizia va fi luată împreună cu pacienta şi va fi atent documentată.

ANTIDEPRESIVELE ŞI RISCUL DE SUICID

Curând după introducerea ISRS au apărut date despre efectul acestora de a ecloza idei şi pulsiuni suicidare, fiind implicate îndeosebi Fluoxetina şi Sertralina. De aceea s-au efectuat meta-analize şi un studiu prospectiv (Mann, Kapur, 1991; Kapur, 1992, respectiv Leon, 1999) care au demonstrat netemeinicia acestei suspiciuni. Alte studii au demonstrat chiar contrariul, adică efectul protectiv al Fluoxetinei. Atitudinea cea mai fundamentată este de a evita prescrierea unui ADT ori de câte ori credem că avem un pacient depresiv cu risc suicidar, ISRS fiind absolut sigure din punctul de vedere al supradozei suicidare, la care recurg uneori aceşti pacienţi, folosind chiar tratamentul antidepresiv prescris de psihiatru. Şi AD duale sunt relativ sigure în supradoză, mai puţin bupropionul, care induce crize comiţiale la supradozare.

„Există un consens general de a considera remisiunea după un tratament acut AD ca standard de aur şi principal obiectiv al terapiei moderne antidepresive, dar, înainte ca visul să devină realitate pentru marea majoritate a pacienţilor noştri depresivi, vor trebui explorate strategii inovative şi terapii bazate pe noi etiologii în cadrul unor investigaţii controlate care să combine o expertiză clinică creativă cu o cercetare inovativă bazată pe *bio-markeri*" (Mendlewicz, 2008, p. 374).

Timostabilizatoare

D. Marinescu

Timostabilizatoarele sunt un grup polimorf de substanţe cu acţiune psihotropă ce au în comun proprietatea de a stabiliza dispoziţia, evitând distorsiunile hipertimice pozitive sau negative şi putând preveni accesul maniacal sau pe cel depresiv.

Din punct de vedere psihofarmacologic, principalul rol al substanţelor cu efect timostabilizator este acela de a regla excitabilitatea neuronală la nivel sinaptic, prin următoarele mecanisme:

- creşte activitatea sistemului GABA-ergic şi, implicit, capacitatea de inhibiţie globală la nivelul sistemului nervos central (SNC);
- descreşte neurotransmisia glutamatergică, diminuând semnificativ excitabilitatea;
- blochează canale ionice pentru sodiu, scăzând pragul de excitabilitate electrică;
- influenţează semnalizarea intracelulară.

Majoritatea substanţelor cu efect timostabilizator utilizate în psihiatrie provin din medicamente antiepileptice şi datorită mecanismelor complexe de acţiune a acestor substanţe acţiunea lor nu se limitează numai asupra faţadei timice, ci asupra întregului psihism, fiind denumite şi psihostabilizatoare. Studiile pe model animal

corelate cu datele clinice au pus în evidenţă calitatea neuroprotectivă a acestor substanţe faţă de ischemia cerebrală, agoniştii cu efect proconvulsivant şi neurodegenerescenţă.

Principalele grupe de substanţe timostabilizatoare utilizate în practica psihiatrică în conformitate cu protocoalele terapeutice ale Societăţii Române de Psihiatrie Biologică şi Psihofarmacologie şi Asociaţiei Psihiatrice Române:

A. LITIU ŞI SĂRURI DE LITIU

Au fost utilizate prima oară în clinica psihiatrică în 1968 (3), deşi încă din 1949 Cade a relatat eficacitatea acestora în stările de excitaţie maniacală. Acesta a impus terapia cu litiu, remarcând existenţa unei „ferestre terapeutice eficace", determinată prin dozările nivelurilor plasmatice ale litiului. Depăşirea litemiei declanşează efectele neurotoxice, în timp ce sub nivelurile terapeutice eficacitatea este nulă.

Evaluarea eficacităţii clinice va fi făcută prin corelare cu datele farmacologice (tabelul X)

TABELUL X

Farmacologia litiului (adaptat după Timmer, 1999)

Greutate moleculară	7 dalton
Nivel plasmatic terapeutic	0,6 to 1,5 mEq/L
Peak plasmatic	0,5 – 2 h; până la 72 ore după supradoză
Volum de distribuţie	0,6 L/kg
Biodisponibilitate	95%
Legarea de proteinele plasmatice	10%
Timp de înjumătăţire	24 h; până la 60 ore pe durata tratamentului cronic

* Tabelul întocmit pe datele furnizate de Ellenhorn MJ et al şi Henry GC.

Mecanismele de acţiune pentru sărurile de litiu sunt încă incomplet elucidate, considerându-se că au multiple acţiuni psiho-farmacologice:

- stabilizează activitatea receptorilor noradrenergici;
- reglează activitatea canalelor ionice membranare pentru calciu;
- stabilizează membrana celulară prin intervenţia pompei de sodiu (litiul are o mare penetrabilitate intracelulară, existând o discrepanţă între acţiunea intracelulară – potenţial neurotoxică şi nivelul plasmatic).

Mecanismele de tip celular au fost susţinute de numeroase studii ce au demonstrat scăderea activităţii Na+ K+ ATP-azei în acutizările din cadrul bolii bipolare. În aceste condiţii, litiul se acumulează intracelular înlocuind sodiul care, la rândul său, determină scăderea calciului intracelular, cu rezultate benefice. În

continuarea acestei acţiuni indirecte, litiul şi carbamazepina stimulează direct activitatea Na+ K+ ATP-azei, determinând totodată o scădere a calciului intracelular. Scăderea activităţii Na+ K+ ATP-azei a fost considerată ca un marker al stării pacienţilor bipolari.

A doua ţintă a acţiunii litiului o constituie calea inozitol fosfolipidului, cu sensibilitate crescută la pacienţii bipolari. Acţionând la mai multe niveluri, litiul creşte proteoliza, inhibă transformarea inozitol fosfolipidului şi, astfel, sinteza inozitol 1,4,5 trifosfatului (IP3) care, la rândul său, mobilizează depozitele de calciu intracelular, strâns legate de proteinele efectoare Ca-dependente. Se reduce, de asemenea, rata activării Ca-calmodulinkinazei II (CAMK II), o enzimă puternic implicată în schimburile pe termen lung la nivel sinaptic. Celălalt produs de transformare, DAG, activează proteinkinaza C, a cărei activitate scade, de asemenea, în timpul tratamentului cu litiu.

Acţiunea litiului asupra sistemului IP3-DAG explică mai multe aspecte ale fiziopatologiei şi acţiunii medicamentelor în tulburările bipolare. Sistemul IP3-DAG este normat prin activarea sinaptică a receptorilor muscarinici de către acetilcolină, hiperactivă în depresie. În acest mod, o hiperstimulare sinaptică relativă a acestui sistem poate fi contracarată la nivel intracelular de către litiu. Totuşi, nu trebuie omis că litiul poate, de asemenea, să crească acumularea IP3 prin activarea receptorilor N-metil-D-aspartatului (NMDA), cu un influx consecutiv al calciului în neuroni. În opoziţie, Berk şi colab. – 1996, au demonstrat scăderea recaptării calciului la nivel plachetar în prezenţa litiului. Acest fapt poate fi atribuit diferenţelor funcţionale dintre receptorii NMDA de la nivel plachetar şi neuronal, arătând astfel că studiul celulelor periferice nu constituie modelul ideal pentru studiul funcţiilor neuronilor. Subtila reglare a căii IP3 de către litiu, în special la nivel neuronal, nu este complet elucidată.

Scăderea mobilizării calciului determinată de litiu influenţează direct activitatea CAMK II, inhibând astfel schimburile structurale neuronale în cursul bolii bipolare (tabelul X).

Datorită riscurilor neurotoxicităţii, a necesităţii monitorizării permanente pentru nivelele plasmatice a indexului terapeutic şi eficacităţii egale sau superioare a acidului valproic şi a sărurilor acestuia, utilizarea litiului şi a sărurilor de litiu în prezent este limitată. Alte elemente limitative ale utilizării litiului şi sărurilor de litiu rezultă din multiplele interacţiuni cu alte substanţe psihotrope şi a aderenţei inferioare la tratament faţă de alţi timostabilizatori.

Pentru utilizarea litiului şi a sărurilor de litiu sunt necesare următoarele:

- începerea tratamentului nu va fi făcută la nivelul asistenţei primare;
- începerea tratamentului va fi făcută în condiţii de spitalizare şi monitorizare, necesitând informarea sub semnătură a pacientului şi aparţinătorilor asupra faptului că este un tratament de lungă durată cu riscuri ce vor fi conturate, iar pentru prevenirea acestora este nevoie de aderenţă, complianţă şi o alianţă terapeutică de bună calitate, insistându-se pe monitorizarea nivelului sanguin al litemiei;
- monitorizarea litemiei, valoarea normală fiind de 0,6-0,8 mmol/litru;

• monitorizări suplimentare: funcţia tiroidiană, rezerva de sodiu, funcţia renală (uree, creatinină);

• nu se asociază cu inhibitori de acetilcolinesterază, diuretice şi substanţe antiinflamatoare nesteroidice;

• sindromul diareic poate constitui primul semn al sindromului neurotoxic indus de litiu, asociind parestezii, ataxie, tremor şi alterarea stării de cogniţie, episoade confuzionale. Semnele neurologice ale sindromului neurotoxic impun evaluare permanentă;

• apariţia sindromului neurotoxic, chiar a „schiţei sindromului neurotoxic" impun sistarea medicaţiei şi asistenţă specializată în condiţii de spitalizare;

• pacientul şi familia acestuia (persoana de îngrijire) vor fi informate şi vor atenţiona echipa medicală în condiţiile aplicării unui tratament cu litiu pe termen lung atunci când pacientul prezintă diaree sau vomă, modificarea statusului neurologic. Se impune o bună hidratare permanentă a pacientului, evitarea imobilizării pe termen mediu, sau prezenţa unei stări infecţioase (ex. pneumonie, însoţită de febră şi transpiraţii profuze);

• tratamentul cu litiu trebuie reevaluat în orice situaţie în care o condiţie medicală impune o altă medicaţie specifică.

Simptomele clinice ale intoxicaţiei cu litiu parcurg din punct de vedere clinic cel puţin două etape, şi anume o fază prodromală / iniţială, caracterizată prin:

• tremurătură moderată a extremităţilor;
• senzaţie de sete excesivă;
• creşterea frecvenţei micţiunilor;
• diaree;
• senzaţie de vomă, vomă;
• ameţeli;
• slăbiciunea musculaturii;
• dificultăţi de coordonare;

A doua fază semnalizează intoxicaţia gravă cu litiu şi se caracterizează prin:

• nelinişte psihomotorie şi incapacitate de menţinere a posturii;
• înceţoşarea vederii;
• tinnitus;
• tremor generalizat şi intens;
• convulsii.

Factori de risc ce pot precipita intoxicaţia cu litiu:

• anorexia;
• fibroza chistică;
• scăderea semnificativă a volumului circulator;
• ciroza hepatică;
• insuficienţa cardiacă congestivă;
• sindromul nefrotic şi insuficienţa renală;
• dieta restrictivă pentru sărurile de sodiu;
• diabetul insipid şi zaharat;

- gastroenterita;
- stări infecţioase însoţite de hipertermie;
- schizofrenia (incapacitatea de autoadministrare);
- intervenţii chirurgicale.

Intoxicaţia cu litiu poate fi precipitată şi de medicaţia asociată în condiţii de comorbiditate, în special:

- antihipertensivele cu mecanism de acţiune inhibitor asupra enzimelor de conversie pentru angiotensină;
- ciclosporinele şi tetraciclinele;
- anti-inflamatoarele nesteroidice;
- diureticele ce determină eliminare masivă de sodiu (tiazidele).

Managementul intoxicaţiei cu litiu impune depistarea precoce şi asistenţa în condiţii de terapie intensivă, asigurându-se permeabilitatea căilor respiratorii şi perfuzie normosalină, clismă cu polietilen-glicol şi administrarea de sulfonat-polistiren sodic, hemodializa până la scăderea litemiei de 0,6 mEq/L pentru pacienţi cu tratament iniţial sau intoxicaţie voluntară cu litiu şi 0,4 mEq/L la pacienţii aflaţi sub tratament cronic.

Indicaţiile tratamentului cu săruri de litiu au fost constatate încă din 1949, când Cade a remarcat acţiunea sedativă a acestora în stările de agitaţie psihomotorie. Studiile ulterioare au confirmat acţiunea normotimizantă a sărurilor de litiu şi în particular faptul că efectul sedativ al litiului nu este însoţit de sindromul inerţie-pasivitate specific neurolepticelor. Principalele indicaţii ale sărurilor de litiu, recunoscute astăzi, sunt:

- profilaxia şi tratamentul de întreţinere în boala afectivă bipolară;
- tratamentul episodului maniacal;
- prevenirea sau diminuarea intensităţii episoadelor recurente maniacale sau depresive;
- potenţează efectul antidepresiv în tulburările depresive şi obsesiv-compulsive;
- tulburări afective secundare din sindroamele psihoorganice;
- comportament antisocial/agresiv;
- cefalee migrenoidă;
- medicina generală:
  - vertij Ménière;
  - torticolis spasmodic;
  - tireotoxicoză;
- discrazii sanguine (neutropenii).

Contraindicaţiile tratamentului cu săruri de litiu decurg în primul rând din toxicitatea pe termen lung a acestuia, dată fiind durata nedeterminată a tratamentului de întreţinere. Cele mai frecvente contraindicaţii sunt reprezentate de:

- insuficienţa renală sau hepatică;
- tulburările cardio-vasculare;
- diabetul zaharat decompensat;

- asocierea cu terapia electroconvulsivantă;
- asocierea cu unele neuroleptice (de ex. Haloperidol) poate creşte riscul de neurotoxicitate (afirmaţie contestată de unii autori).

Efectele adverse coincid cu vârful concentraţiei litiului şi apar probabil prin absorbţia rapidă a ionului de litiu, dispărând în câteva săptămâni:

- iritaţie gastro-intestinală (greaţă, dureri abdominale, diaree);
- oboseală musculară, fatigabilitate, disartrie, vedere înceţoşată, vertij;
- tremor fin al extremităţilor, creştere în greutate, poliurie, polidipsie, edeme;
- cefalee, *rash*-uri cutanate, exacerbarea psoriazisului, prurit, disfuncţii sexuale, hiperglicemie, anemie, ameţeli;
- pe termen lung – afectare renală, hipotiroidism, hiperparatiroidism cu hipercalcemie.

Interacţiunile medicamentoase sunt multiple. Anumite asocieri potenţează acţiunea terapeutică a litiului, altele o diminuează, crescând totodată riscul de toxicitate (tabelul XI).

TABELUL XI

Interacţiuni medicamentoase ale sărurilor de litiu

Medicament	Exemple	Interacţiuni
Anestezice	Ketamina	Creşte toxicitatea litiului prin depleţie sodică
Enzime inhibitoare angiotensine	Captopril	Creşte toxicitatea litiului prin depleţie sodică
Antibiotice	Ampicilina, Tetraciclina	Cresc efectul şi toxicitatea litiului prin scăderea *clearance*-ului renal
Anticonvulsivante	Carbamazepina, Fenitoin, Acid valproic	Creşte neurotoxicitatea ambelor medicamente Efect timoreglator sinergic cu carbamazepina şi acidul valproic
Antidepresive	Desipramina, Tranylcypramina	Efect antidepresiv sinergic în depresiile rezistente
Inhibitori ai recaptării serotoninei	Fluoxetina, Fluvoxamina, Sertralina	Creşte nivelul seric şi neurotoxicitatea litiului; posibil exces serotoninic
Diuretice şi depletive	Spironolactona, Acetazolamida Manitol, uree, Triamteren	Cresc efectul şi toxicitatea litiului prin scăderea clearance-ului renal Creşte excreţia renală a litiului
Benzodiazepine	Clonazepam	Scade incidenţa disfuncţiilor sexuale
Bronhodilatatoare	Aminofilina, Teofilina	Creşte excreţia renală a litiului, scăzându-i efectul
Blocanţi ai canalelor de calciu	Verapamil, Diltiazem	Cresc neurotoxicitatea şi cardiotoxicitatea verapamilului
Antiinflamatoare	Ibuprofen, Indometacin	Cresc efectul litiului şi toxicitatea prin scăderea clearance-ului renal
Neuroleptice	Clozapina	Creşte nivelul plasmatic al molindonei Creşte neurotoxicitatea şi efectele extrapiramidale Creşte riscul de agranulocitoză

Dat fiind faptul că instituirea şi conducerea tratamentului cu săruri de litiu comportă riscul major al apariţiei toxicităţii, cu consecinţe deosebit de grave, uneori de pericol vital, demersul terapeutic impune trasarea unor *reguli de precauţie*, şi anume:

1. Înaintea instituirii terapiei:
   - examen clinic general ce urmăreşte depistarea HTA, a senzaţiei de greaţă şi a antecedentelor pozitive pentru tremor familial sau disfuncţie tiroidiană;
   - investigarea funcţiei renale;
   - control cardiologic, clinic şi ECG;
   - ionograma.
2. Pe parcursul terapiei:
   - dozarea litiului la două luni + control somatic general;
   - bilanţ paraclinic anual: renal, EEG şi EKG.

B. MEDICAMENTE ANTIEPILEPTICE CU EFECT TIMOSTABILIZATOR

Eficacitatea în tratamentul tulburării bipolare a unor medicamente antiepileptice a determinat cercetarea mai multor substanţe din această grupă de medicamente.

Carbamazepina

În încercarea de a găsi noi medicamente pentru pacienţii non-responsivi la litium – terapie, carbamazepina s-a impus ca unul dintre primele antiepileptice care şi-au demonstrat eficienţa atât în tratamentul accesului maniacal acut, cât şi în scop profilactic. Diferite mecanisme au fost implicate în acţiunea terapeutică a carbamazepinei (ex. inhibiţia canalelor de Na, canalelor de potasiu, glutamatul, GABA şi receptorii adenozinici).

Carbamazepina reduce activitatea proteinkinazelor A şi C prin scăderea fosforilării proteinelor cAMP – dependente, diminuând expresia genetică a proteinelor responsabile de neurotransmisie. Carbamazepina exercită proprietăţi antagoniste puternice asupra calciului *in vitro*, acţionând sinergic cu verapamilul asupra canalelor de Ca de tip L.

Carbamazepina este indicată în tratamentul depresiei şi maniei acute bipolare, în profilaxia recurenţelor. Nu este recomandată în monoterapie în cursul episodului depresiv bipolar, iar datorită interferenţor multiple cu alte substanţe psihotrope, utilizarea carbamazepinei este limitată. Alte recomandări în afara terapiei tulburării bipolare şi epilepsiei sunt reprezentate de eficacitatea semnalizată în nevralgia trigeminală şi glosofaringiană.

Pentru utilizarea carbamazepinei sunt necesare următoarele:

- Iniţierea tratamentului va fi făcută la indicaţia medicului specialist;
- Se recomandă creşterea graduală a dozelor în vederea reducerii riscului de ataxie;
- După cel puţin 4 săptămâni de tratament dozele se vor reduce treptat;
- Se monitorizează posibila interacţiune cu alte substanţe (ex. contraceptivele orale), carbamazepina având cel mai mare potenţial de interacţiune dintre substanţele utilizate în terapia tulburării bipolare. Cea mai puternică interacţiune cu efect defavorabil este cea cu Olanzapina.

Dozele recomandate în tratamentul tulburării bipolare – episod acut – sunt de 600-1200 mg/zi, iar ca doză de întreţinere 400-600 mg/zi. Comprimatele CR de carbamazepină ating concentraţiile plasmatice maxime de substanţă activă în 24 de ore. Nivelul plasmatic eficace al carbamazepinei trebuie să depăşească 7 mg/l la o doză terapeutică >600 mg/zi. Capsulele de carbamazepină cu eliberare prelungită au eficacitate similară cu comprimatele de carbamazepină standard în tulburarea bipolară. *Peak*-ul plasmatic pentru aceste capsule se realizează diferit, la 5,9 ± 1,6 ore la pacienţii cu tratament anterior de carbamazepină, iar curba plasmatică este liniară chiar la variaţiile de doză între 200 şi 800 mg.

Efectele adverse induse de carbamazepină sunt reprezentate de riscul relativ pentru agranulocitoză, necroza buloasă a tegumentelor, diaree şi manifestări neurologice dominate de tulburări de echilibru şi vertij.

Valproatul şi sărurile de acid valproic

Mecanismele implicate au fost blocarea canalelor de Na, creşterea efluxului de K intracelular, creşterea *turn-over*-ului GABA şi diminuarea metabolismului serotoninei. Valproatul pare a exercita o acţiune antagonistă a efectelor calciului prin blocarea unui canal electric al acestuia (canalul T). Pentru utilizarea acidului valproic şi a sărurilor de acid valproic sunt necesare următoarele:

- niciodată iniţierea tratamentului nu va fi făcută la nivelul asistenţei primare;
- nu se prescriu femeilor aflate la vârstă fertilă, existând riscul alterării funcţiei ovariene, decât în lipsa unei alternative terapeutice, impunând prezentarea riscurilor;
- nu se prescriu femeilor sub 18 ani datorită riscului de sindrom de ovar polichistic;
- în condiţiile iniţierii tratamentului cu doză înaltă, pentru menţinerea eficacităţii se recomandă ca, după cel puţin 4 săptămâni de tratament, dozele să fie reduse treptat;
- riscurile de tulburări hepatice şi sanguine (discrazie) impun monitorizare, iar în prezenţa alterării acestora trebuie stopată medicaţia;
- unele studii relatează creştere în greutate ce poate fi potenţată sau adăugată creşterii în greutate produsă de unele medicamente antipsihotice utilizate în tratamentul tulburării bipolare, ceea ce necesită monitorizare;

- un efect advers semnalat rar, dar care scade semnificativ complianţa, este riscul valproatului de a produce alopecie.

Dozele recomandate în tratamentul tulburării bipolare pentru preparatele standard sunt de 1200-2400 mg/zi în cursul tratamentului episoadelor acute, iar în tratamentul de întreţinere 600-1200 mg/zi. Pentru forma de prezentare în chronosfere cu eliberare modificată (Depakine Chronosfere), indicaţia în ţara noastră este rezervată pentru tratamentul din tulburarea bipolară, episodului maniacal acut şi prevenţia acestuia. Dozele recomandate sunt de 20-30 mg/kg corp/zi. Nivelul plasmatic eficace pentru valproat este mai mare de 50 mg/l la o doză de superioară a >750 mg/zi. Doza de start recomandată fiind cea de 500 mg, iar nivelul plasmatic va fi apreciat în funcţie de optimizarea dozei.

Efectul valproatului este pozitiv şi în condiţiile tulburărilor bipolare cu caracter sezonier, existând date ce confirmă scăderea senzitivităţii melatoninei după administrarea valproatului, observaţie farmacologică ce poate fi luată în consideraţie în tratamentul depresiei cu agomelatină.

Studiile recente nu au demonstrat eficacitatea acidului valproic şi a sărurilor sale în schizofrenie, ca monoterapie. Acţiunea farmacologică a acidului valproic şi a sărurilor sale determină o puternică creştere a nivelului GABA, în asociere cu substanţe antipsihotice, remarcându-se o amplificare a eficacităţii substanţelor antipsihotice atipice la debutul tratamentului şi amplificarea eficacităţii antipsihotice în cazurile non-responsive.

Asocierea cu substanţele antipsihotice creşte riscul apariţiei unor efecte adverse prin potenţare reciprocă:

- creşterea în greutate;
- dislipidemia şi sindromul metabolic;
- scăderea fertilităţii la femei şi riscul de ovar polichistic;
- căderea părului.

În eventuala asociere trebuie ţinut cont de efectele adverse prezentate ce pot scădea semnificativ complianţa şi aderenţa la tratament.

Lamotrigina

Lamotrigina are un mecanism de acţiune considerat asemănător mecanismului fenitoinei şi carbamazepinei, inhibând canalele ionice pentru sodiu, diminuând reacţia de *firing* repetitiv la nivel amigdalian şi determinând o reducere a eliberării glutamatului. Alt mecanism de acţiune a lamotriginei poate fi prin antagonizarea efectelor calciului şi prin creşterea influxului de potasiu, modulând mai mulţi neuromediatori.

Se prezintă sub formă de tablete de 25 mg, 50 mg şi 100 mg, precum şi sub formă de tablete dispersabile şi masticabile de 2 mg, 5 mg, 25 mg şi 100 mg.

Indicaţia recunoscută în tulburarea bipolară pentru Lamotrigină se referă la persoane peste 18 ani, pentru prevenţia episodului depresiv şi în tulburarea depre-

sivă bipolară. Nu are eficacitate în tratamentul şi prevenţia episodului maniacal sau în tulburarea depresivă din cadrul tulburării bipolare de tip II.

Utilizarea Lamotriginei impune monitorizarea asocierii cu alte substanţe datorită faptului că metabolizarea Lamotriginei se realizează prin intermediul UDP-glucuronyl-transferazei, inhibiţia acesteia determinând riscul de toxicitate şi efecte adverse, iar activarea acestei enzime conduce la necesitatea creşterii dozelor pentru obţinerea efectului terapeutic:

- Inhibiţie semnificativă a UDP-glucuronyl-transferazei: valproat şi săruri de acid valproic (Grupa A);
- Activare semnificativă a UDP-glucuronyl-transferazei: fenitoin, fenobarbital, carbamazepină, primidonă, rifampicină, lopinavir/ritonavir, combinaţii de ethinyloestradiol/levonorgestrel prezente în substanţele anticoncepţionale (Grupa B);
- Neutralitate faţă de UDP-glucuronyl-transferază a unor substanţe utilizate în tratamentul tulburării bipolare: Oxcarbamazepină, Felbamat, Gabapentin, Levetiracetam, Pregabalin, Topiramat, Zonisamid, litiu şi săruri de litiu, Bupropion şi Olanzapină (Grupa C);
- Doza medie recomandată în tulburarea bipolară este de 200 mg/zi în monoterapie sau în asociere cu substanţele din Grupa C. Dozele sunt în interdependenţă de asocierile terapeutice, în asociere cu substanţele din grupa A 100 mg/zi, iar în asociere cu substanţele din Grupa B 300 mg/zi. Pentru utilizarea Lamotriginei sunt necesare următoarele:
  - începerea tratamentului va fi făcută de medicul specialist în doze progresive, conform algoritmului recomandat de producător;
  - la începerea tratamentului pacientul va fi informat asupra riscurilor de apariţie a *rash*-ului şi sindromului Steven-Johnson precum şi a riscului de asociere cu unele substanţe contraceptive. Apariţia *rash*-ului impune asistarea pacientului de către specialist;
  - oprirea tratamentului se va face de asemenea gradat, pe parcursul a cel puţin 4 săptămâni, cu excepţia urgenţelor, când întreruperea impune monitorizare în condiţii de spitalizare.

Clonazepamul

Acţionează în principal datorită proprietăţilor serotoninergice şi prin facilitarea acţiunii GABA-ergice, activând receptorii GABA-B. Dozele indicate în tratamentul tulburării bipolare sunt de 2-8 mg/zi în episodul maniacal acut şi de 1-4 mg/zi în tratamentul de întreţinere. Riscul de dependenţă, sindromul de discontinuitate, potenţarea riscului pentru sindrom serotoninergic şi agravarea deficitelor cognitive limitează utilizarea clonazepamului mai ales în tratamentul de întreţinere.

Substanţe antiepileptice cu efect timostabilizator în curs de validare pentru tulburarea bipolară: Levetiracetam, Oxcarbamazepină, Phenitoină, Tiagabine, Topiramat şi Zonisamid.

Substanţe antiepileptice cu efect timostabilizator, fără eficacitate dovedită (indicaţie) în tulburarea bipolară: Gabapentină şi Pregabalină.

Substanţele timostabilizatoare adjuvante mai ales în tratamentul episodului maniacal acut din tulburarea bipolară de tip I în condiţii de rezistenţă terapeutică: Verapamil, nimodipină din clasa inhibitorilor canalelor ionice pentru calciu; Tamoxifen, inhibitor al protein-kinazsei C (PKC).

Alte substanţe timostabilizatoare: L-triptofanul, a cărui acţiune timoreglatoare a fost semnalată de Chuinard, are următoarele indicaţii:

- potenţează efectele litiului şi ale neurolepticelor în episodul maniacal acut;
- potenţează efectul antidepresivelor în depresii şi tulburări obsesiv-compulsive;
- diminuează agresivitatea şi comportamentul antisocial;
- diminuează akatisia indusă neuroleptic.

Alte medicamente antiepileptice cu efect timostabilizator potenţial, datorită capacităţilor de reechilibrare electrică a membranei şi a raportului glutamat/GABA, în curs de validare pentru tratamentul de întreţinere în tulburările bipolare, sunt:

- Clobazam 20 mg/zi;
- Vigabatrin 2500 mg/zi;

TABELUL XII

Mecanisme de acţiune ale timostabilizatoarelor AEDs

Substanţa	Modulator al canalelor pentru Na^+	GABA agonist	Inhibitor GLUT
Carbamazepină	+	+	+
Valproat	+	+	—
Derivaţi de acid valproic	+	+	—
Clonazepam	—	+	±
Lamotrigină	+	—	+

TABELUL XIII

Principalele substanţe timostabilizatoare în tulburarea bipolară

Substanţa	Doza (mg/zi)	Episod maniacal	Schimbarea polarităţii	Episod depresiv	Profilaxia episoadelor
Carbamazepină	600-1200 (acut) 400-600 (de întreţinere)	++ (70%) (+++ cu Li)	++	+ (30%) (+++ cu AD)	++ (65 %) (+++ cu Li)
Clonazepam	6-24 (acut) 2-8 (de întreţinere)	+ (44-66%) (+++ cu NL sau Li)	+	+	+
Litiu	900-2400 (acut) 400-1200 (de întreţinere)	++ (60-80%)	–	+ (+++ cu AD)	++
Valproat	1200-2400 (acut) 600-1200 (de întreţinere)	++ (+++ cu Li sau NL)	++	+	++ (+++ cu Li)
Lamotrigină	200-300	–	–	++	+

Alte indicaţii ale medicaţiei timostabilizatoare:

- în tulburarea depresivă unipolară, în rezistenţa terapeutică ca adjuvant augmentator, şi în tratamentul de întreţinere, eficacitate confirmată au sărurile de litiu şi carbamazepina (nivel C);
- în tulburările schizoafective;
- în tulburările organice de personalitate cu manifestări de tip impulsiv-exploziv;
- în tulburările anxioase de tip obsesivo-compulsiv cu rezistenţă terapeutică;
- în manifestările anxioase paroxistice cu modificări EEG de tip iritativ;
- în tulburările comportamentale din demenţe, în doze mici;
- controlul şi prevenirea reacţiilor de sevraj în sindromul de discontinuitate al substanţelor SSRI sau benzodiazepinice;
- în pregătirea switch-ului terapeutic pentru substanţe antidepresive şi antipsihotice.

Bibliografie selectivă

Johannessen Landmark C: Antiepileptic Drugs in Non-Epilepsy Disorders Relations between Mechanisms of Action and Clinical Efficacy, *CNS Drugs* 2008; 22 (1): 27-47.

Trojnar KM, Malek R, Chroscinska M, Nowak S, Barbara Blaszczyk, Czuczwar SJ: Neuroprotective effects of antiepileptic drugs, *Pol. J. Pharmacol.*, 2002, 54, 557-566.

Schou M: Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis., *J. Psychiat. Res.* 6: 67-95, 1968.

Cade JFJ: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Medical Journal of Australia,* 1949, 2 (36): 349-352.

Timmer RT, Sands JM: Lithium Intoxication, *J Am Soc Nephrol* 10: 666-674, 1999.

Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J: Lithium. In: *Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning,* edited by Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, Baltimore, Williams and Wilkins, 1997, p 1579.

Henry GC: Lithium. In: *Toxicologic Emergencies,* edited by Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, Stamford, CT, Appleton and Lange, 1998, p 969.

El Mallakh RS: Complications of concurrent lithium and electroconvulsive therapy: A review of clinical material and theoretical considerations, *Biological Psychiatry,* 1988, Vol, 23, 6, pp. 595-601.

Antia IJ, Smith CE, Wood AJ, Aronson JK: The upregulation of Na/KATPase pump numbers in lymphocytes from the first-degree unaffected relatives of patients with manic depressive psychosis in response to in vitro lithium and sodium ethacrynate. *J Affect Disord.* 1995; 34:33-39.

Lisman J: The CaM kinase II hypothesis for the storage of synaptic memory. *Trends Neurosci.*, 1994, 17, 406–412.

Berk M, Kirchmann NH, Butkow N: Lithium Blocks 45Ca^{2+} Uptake into Platelets in Bipolar Affective Disorder and Controls, *Clinical Neuropharmacology,* 1996, 19(1):48-51.

Franconi F, Miceli M, DeMontis MG, Crisafi EL, Bennardini F, Tagliamonte A: NMDA receptors play an anti-aggregating role in human platelets. *Thromb Haemost.* 1996; 76:84-87.

Jensen JB, Mork A: Altered protein phosphorylation in the rat brain following chronic lithium and carbamazepine treatments. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1997, 7, 173-179.

Walden J, Fritz J, Van Calker D: A calcium antagonist for the treatment of depresive episodes: single case reports. *J. Psychiat. Res.*, 1995, 29, 71-76.

Taylor DM, Starkey K, Ginary S: Prescribing and monitoring of carbamazepine and valproate — a case note review, *Psychiatric Bulletin* 2000 24: 174-177.

Weisler RH, Keck PE, Swann AC: Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial, *J Clin Psychiatry,* 2005;66:323–30.

Hallam KT, Olver JS, Norman TR: Effect of Sodium Valproate on Nocturnal Melatonin Sensitivity to Light in Healthy Volunteers, *Neuropsychopharmacology,* 2005, 30, 1400–1404.

Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S: Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD004028.

Stahl SM: Anticonvulsants as mood stabilizers and adjuncts to antipsychotics: valproate, lamotrigine, carbamazepine, and oxcarbazepine and actions at voltage-gated sodium channels, *The Journal of clinical psychiatry,* 2004, 65:6, 738-739.

Grunze H, Walden J, Wolf R, Berger M: Combined treatment with lithium and nimodipine in a bipolar I manic syndrome. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.,* 1996, 20, 419-426.

Chouniard G, Young SN, Annable L: A controlled clinical trial of L-triptophan in acute mania, *Biological Psychiatry,* 1985, Vol. 20, 5:546-557.

*** Ghid de farmacoterapie în tulburarea bipolară, Societatea Română de Psihiatrie Biologică şi Psihofarmacologie, 2010/2011.

Medicaţia tulburărilor deteriorativ-demenţiale

D. Marinescu

Cuprinde mai multe clase de substanţe ce pot interveni în diferite linii de neurotransmisie ameliorând eficienţa acestora şi, în consecinţă, diminuând agresivitatea elementelor de tip neurodegenerativ cu ameliorarea şi întârzierea progresiei deteriorării cognitive sau a elementelor de tip comportamental.

Modelul psihofarmacologic cel mai bine cunoscut este cel al deficitului acetilcolinic – modelul blocadei colinergice. Teoria deficitului colinergic în etiologia demenţei Alzheimer este susţinută de Davis pe baza următoarelor argumente:

- *medicamentele cu efect anticolinergic central produc deficit de atenţie şi memorie;*
- transmisia colinergică modulează procesele de memorizare şi învăţare;
- lezarea sistemului colinergic central („blocada colinergică") produce tulburări de memorie şi învăţare ce pot fi corectate prin agenţi colinergici;
- studiile efectuate post-mortem în demenţa Alzheimer evidenţiază anomalii ale sistemului colinergic direct proporţionale cu gradul de deteriorare cognitivă;
- receptorii nicotinici şi muscarinici sunt implicaţi în tulburările cognitive din demenţa Alzheimer.

Factorul neurodegenerativ, implicând apolipoproteine, element constitutiv al plăcii amiloide, neurofibrile, β-amiloid, presenilina 1 şi 2 şi proteinele Tau devine cu atât mai agresiv cu cât nivelul de neurotransmisie acetilcolinică scade, modelul acetilcolinic fiind confirmat şi validat în boala Alzheimer prin blocada colinergică şi, parţial, în demenţa cu corpusculi Lewy sau demenţa fronto-temporală.

În tratamentul simptomelor cognitive sunt aprobate următoarele clase de substanţe farmacologice:

– inhibitorii de colinesterază (Donepezil, Galantamina);

– inhibitorii de colinesterază şi butirilcolinesterază (Rivastigmina);

– modulatori ai receptorilor N-Metil-D-Aspartat (NMDA) pentru glutamat (Memantină).

INHIBITORII DE COLINESTERAZĂ

Au rol în îmbunătăţirea şi stabilizarea simptomelor cognitive pentru 10-12 luni, urmate de scăderea pe termen lung a declinului simptomatologiei comparativ cu *placebo;* îmbunătăţirea abilităţilor funcţionale, întârzierea instituţionalizării, îmbunătăţire globală, reducerea costurilor de îngrijire. Inhibitorii de colinesterază acţionează prin creşterea nivelului cerebral de acetilcolină; creşterea nivelului de acetilcolină este prezentă şi în periferie ceea ce duce la apariţia evenimentelor adverse prin creşterea secreţiei gastrice acide, creşterea secreţiei bronşice, efectele vagotonice asupra inimii care pot exacerba bradiaritmiile.

Cele mai frecvente efecte adverse apărute după administrarea inhibitorilor de acetilcolinesterază sunt: greaţa, vărsăturile, anorexia şi diareea. Titrarea lentă şi administrarea în timpul mesei poate să scadă frecvenţa şi severitatea efectelor adverse.

Iniţierea tratamentului cu inhibitori de colinesterază se face cu prudenţă la indivizii cu ulcer gastroduodenal activ, bradicardie instabilă, boli pulmonare acute şi insuficienţă cardiacă. Numeroase studii au fost făcute pentru a demonstra eficacitatea inhibitorilor de colinesterază în forme severe de demenţă Alzheimer, demenţă mixtă, demenţă vasculară, demenţă cu corpi Lewy şi demenţa din boala Parkinson. Inhibitorii de colinesterază şi-au demonstrat eficacitatea în demenţele menţionate anterior, dar mai puţin clar a fost beneficiul administrării lor în deficitul cognitiv uşor şi la pacienţii cu *delirium.*

Inhibitorii de colinesterază se pot administra în combinaţie cu antagonişti de receptori glutamatergici (Memantina). Inhibitorii de colinesterază sunt recomandaţi în formele de demenţă uşoară şi moderată, beneficiul administrării lor la pacienţii cu demenţă severă MMSE < 10 nu a fost demonstrat. Tratamentul cu inhibitori de colinesterază trebuie iniţiat de către specialist (psihiatru, geriatru sau neurolog), la momentul iniţierii se recomandă a se lua în consideraţie şi opinia îngrijitorului cu privire la starea subiectului. Odată început tratamentul cu inhibitori de colinesterază evaluarea pacientului se face la 6 luni prin aplicarea scalei MMSE, obiectivul tratamentului fiind menţinerea unui scor MMSE mai mare de 10 puncte.

Studiile de tip meta-analiză sugerează eficacitatea limitată a inhibitorilor de colinesterază utilizaţi în monoterapie, în stadiile medii sau severe. În stadiile medii de evoluţie, eficacitatea este semnalată la aproximativ 20% dintre cazuri. Inhibitorii de

colinesterază ameliorează mai multe domenii clinice din cadrul bolii Alzheimer sau al altor tulburări de tip deteriorativ-demenţial:

- ameliorarea parţială a deteriorării cognitive şi întârzierea relativă a progresiei acesteia;
- îmbunătăţirea derulării activităţilor cotidiene *(scala Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia – IDDD);*
- tulburările noncognitive de tip comportamental (scala *Neuropsychiatric Inventory* – NPI);
- calitatea vieţii (scala *Quality of Life* – QOL);
- întârzierea internării în unităţi de tip azilar.

Alte indicaţii pentru inhibitorii colinesterazei semnalate de Jeffrey Cummings şi bazate pe evidenţe sunt demenţa cu corpusculi Lewy (Rivastigmină), demenţa vasculară şi boala Alzheimer cu componentă vasculară (Galantamină) şi demenţa din boala Parkinson în forma cu tulburări comportamentale, manifestări halucinatorii (Rivastigmina).

Rolul neuroprotectiv al inhibitorilor selectivi ai acetilcolinesterazei (Donepezil, Galantamină, Rivastigmină) este confirmat de studii ce au beneficiat de suport neuroimagistic adresate formei uşoare şi medii, dar şi stadiului MCI sau debut, confirmând neuroprotecţia pentru zona hipocampală. Considerând clasificarea neuro- biologică Braak drept fundamentală pentru evoluţia bolii Alzheimer, apreciem că, în formele severe, disconectivitatea între zonele hipocampale şi cortico-subcorticale este evidentă. Neuroprotecţia asigurată poate întârzia ritmul de evoluţie al bolii şi, implicit, al disconectivităţii.

- **Donepezil** este cel de al doilea inhibitor de colinesterază apărut pe piaţă după Tacrin, aprobat în demenţele uşoare, moderate şi severe. Donepezilul este o moleculă cu efect de inhibiţie a colinesterazei fără alte mecanisme farmacologice. În general este bine tolerat, se administrează în doză unică, începând cu o doză de 5 mg care poate fi ulterior crescută la 10 mg/zi. Efectele adverse frecvent întâlnite sunt greaţă, cefalee, insomnie şi diaree.
- **Galantamina** este un inhibitor de colinesterază cu mecanism dual de acţiune deoarece are un mecanism procognitiv de tip nicotinic prin blocarea receptorului nicotinic α-7, acţiune ce facilitează eliberarea de glutamat. Galantamina şi-a demonstrat superioritatea comparativ cu *placebo*, ameliorând deficitul cognitiv şi stabilizând tulburările comportamentale. Galantamina se administrează în doze de 8 mg/zi în timpul mesei, iar doza poate fi crescută la 16 mg după 4 săptămâni. Efectele adverse apărute sunt similare celorlalţi inhibitori de colinesterază. Ketoconazolul, Eritromicina şi Paroxetina potenţează acţiunea Galantaminei, crescându-i nivelul plasmatic.

INHIBITORII DE COLINESTERAZĂ ŞI BUTIRILCOLINESTERAZĂ

- **Rivastigmina** este o substanţă cu efect dual, acţionând ca inhibitor al colinesterazei, dar şi al butirilcolinesterazei, enzimă situată predominant la nivelul

astrocitului, motiv pentru care Rivastigmina poate menţine echilibrul între neuron şi astroglie în suferinţele de tip demential. Se administrează în formele moderate şi severe de demenţă Alzheimer, are rol în stabilizarea tulburărilor de comportament şi funcţionale la indivizii cu forme moderate şi severe de demenţă Alzheimer. Doza de iniţiere este de 1,5 mg de 2 ori/zi; această doză poate fi crescută la 3; 4,5 şi 6 mg de 2 ori/zi. Administrarea Rivastigminei a fost asociată cu apariţia efectelor adverse gastrointestinale (greaţă, vomă, anorexie); efectele adverse se reduc dacă medicaţia se administrează în timpul mesei şi devin mai puţin frecvente în decursul tratamentului. Administrarea sa se poate face şi prin aplicarea unui plasture transdermic care este bine tolerat, folosit în doză de 4,5 mg/24 ore şi 9,5 mg/24 ore.

TABELUL XIV

Inhibitorii de colinesterază şi butirilcolinesterază

	Doza maximă recomandată pe zi
*Donepezil tablete (5 mg, 10 mg) soluţie orală (1 mg/ml) tablete orodispersabile (5 mg, 10 mg)	10 mg/zi, doză unică
*Galantamină tablete (4 mg, 8 mg, 12 mg) soluţie orală (4 mg/ml) eliberare prelungită: capsule (8 mg, 16 mg, 24 mg)	24 mg/zi, în 2 doze/zi eliberare prelungită: 24 mg/zi doză unică
**Rivastigmină capsule (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg) soluţie orală (2 mg/ml) plasture transdermal (extended-release): 4,6 mg/24 ore, 9,5 mg/24 ore	12 mg/zi, în 2 doze/zi eliberare prelungită: 9,5 mg/24 ore

*Inhibitori de colinesterază; ** Inhibitori de colinesterază şi butirilcolinesterază
Obs. Tacrinul nu este avizat în Farmacopeea Românească.

Utilizarea inhibitorilor de colinesterază şi butirilcolinesterază pe termen lung este prezentată drept benefică de meta-analize, impunând asigurarea continuităţii tratamentului şi evaluarea corectă a aderenţei şi complianţei la tratament în vederea realizării unei alianţe terapeutice de bună calitate între pacient, echipa medicală şi familie.

Principalele efecte adverse şi contraindicaţii ce pot determina discontinuări sunt menţionate în tabelul XV. Efectele gastrointestinale pot prezenta riscuri în condiţii de deshidratare severă şi dezechilibru ionic. Insomnia poate accentua tulburările de tip comportamental, în timp ce riscul de sincopă şi bradicardia necesită o evaluare de specialitate, în general impunând stoparea medicaţiei datorită riscurilor.

TABELUL XV

Efectele adverse ale inhibitorilor de colinesterază şi butirilcolinesterază
(adaptat după Cummings, 2003)

Efect advers	Donepezil/Placebo	Rivastigmină/Placebo	Galantamină/Placebo
Greaţă	11/6	47/12	24/9
Vomă	10/5	31/6	13/4
Diaree	5/3	19/11	9/7
Scădere în greutate	3/1	3/1	7/2
Insomnie	9/6	9/7	5/4
Coşmaruri	3/0	NS	NS
Crampe musculare	6/2	NS	NS
Bradicardie	NS	NS	2/1
Sincopă	2/1	3/2	2/1
Fatigabilitate	5/3	9/5	5/3

*NS – Date nesemnificative – efecte adverse înregistrate la mai puţin de 2% dintre pacienţii monitorizaţi.

MODULATORI AI RECEPTORILOR NMDA

• **Memantina**, moleculă cu acţiune procognitivă şi amelioratoare a tulburărilor comportamentale din demenţe. Mecanismele de acţiune sunt complexe, deficitul colinergic persistent putând fi compensat prin activarea sistemului glutamat, aminoacid-excitator în care poate compensa prima fază deficitul colinergic sau al altor sisteme de neuromedicaţie. Declanşarea mecanismelor de compensare glutamatergice potenţează cascada stresului oxidativ şi deficienţa factorilor de neuroprotecţie, putând genera fenomene de tip excitotoxic şi apoptozic. Hiperactivitatea de tip glutamat este mediată prin receptorii NMDA, iar blocarea acestora are rol neuroprotectiv şi procognitiv prin amplificarea transmisiei colinergice şi a altor linii de neurotransmisie. Prin aceste mecanisme de acţiune, Memantina conferă neuroprotecţie, demonstrându-şi eficienţa în demenţa Alzheimer şi în alte forme de demenţă. Memantina, tablete de 10 mg, este singurul antagonist parţial al receptorilor glutamatergici aprobat de FDA pentru tratamentul demenţei Alzheimer. Administrarea Memantinei este recomandată în demenţa severă şi moderat severă. Memantina acţionează prin blocarea influxului excesiv de calciu în neuroni. Studii recente au demonstrat că Memantina are eficacitate asupra simptomelor cognitive, funcţionale şi comportamentale în demenţa Alzheimer moderată. Beneficiile administrării Memantinei au fost demonstrate la pacienţii cu agitaţie/agresivitate sau psihoză. Cele mai frecvent raportate efecte adverse sunt: sedarea, confuzia, cefaleea şi constipaţia. Tratamentul cu Memantină se poate începe progresiv, cu 5 mg/zi, iar

după o săptămână doza este crescută la 10 mg/zi, apoi 15 mg/zi, în final doza este de 20 mg (10 mg de 2 ori/zi), doza de întreţinere recomandată fiind de 20 mg/zi. Memantina poate fi administrată ca monoterapie sau în combinaţie cu inhibitori de colinesterază.

Se va evita utilizarea concomitentă a antagoniştilor NMDA (Amantadina, Ketamina sau Dextrometorfanul), care acţionează pe acelaşi sistem receptor ca Memantina, determinând reacţii adverse la nivelul sistemului nervos central (somnolenţă, confuzie, halucinaţii şi reacţii psihotice) mai frecvente sau mai pronunţate. În mod obişnuit, fenomenele halucinatorii după tratamentul cu Memantină sunt rare şi semnalate numai la formele severe de boală Alzheimer.

ALTE MOLECULE FARMACOLOGICE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DETERIORATIV-DEMENŢIALE CU REZULTATE PARŢIAL CONFIRMATE DE UNELE META-ANALIZE

Agoniştii colinergici

• *Betanecol* – analog β-metilat al acetilcolinei cu acţiune asupra receptorilor M_1 şi M_2;

• *Arecolina* – alcaloid natural cu proprietăţi agoniste, atât pentru receptorii nicotinici, cât şi pentru cei muscarinici; are rezultate excelente în studiile preliminare (Raffaele, 1991);

• Oxotremorina – agonist neselectiv al receptorilor muscarinici, obţinut pe cale sintetică; are rezultate mulţumitoare în tulburările cognitive, dar provoacă efecte secundare notabile – atacuri de panică şi depresie (Davis, 1987);

• *Linopirdina* – ameliorează fenomenele hipoxice induse pasiv şi măreşte evident vigilenţa atenţiei în procesul de învăţare.

Agenţi glutamatergici

• *Acidul aminofosfonopentanoic* – este un blocant al receptorilor NMDH glutamatergici care, pe lângă faptul că ameliorează tulburările cognitive, exercită şi o profilaxie evidentă asupra efectului neurotoxic al glutamatului implicat în tulburările neurodegenerative ale sistemului nervos central.

Antioxidanţi

• ameliorează o tulburare „etiopatogenică" biochimică observată în demenţa Alzheimer, şi anume creşterea producţiei de radicali liberi şi a ionilor metalelor

grele. Antioxidanţii (Vitamina E, Vitamina C, Vitamina A, acidul alfa-lipoic, coenzima Q10 sunt substanţe care protejează celulele nervoase de stresul oxidativ cu rol în apariţia simptomelor cognitive, dar nu există dovezi că aceştia au rol în stoparea progresiei deficitului cognitiv spre demenţă.

Inhibitori de mono-amin-oxidază

• determină apariţia amiloid-β-proteinelor şi cresc nivelul MAO cu efect neurotoxic evident (*L-deprenyl* – Jumex).

Agenţi imunologici

• *Hidroxiclorochina* pare a limita efectele amiloidozei cerebrale, efecte de care sunt responsabile unele interleukine, de altfel mult crescute şi în demenţa Alzheimer – APP *(Amyloid Precursor Protein)* cu două componente: α_1-anticimotrypsina (ACT) şi α_2-macroglobulina.

• *Vaccin anti- -amiloid* – cu rezultate iniţiale promiţătoare, dar în momentul actual riscul hemoragic vascular după tratamentul cu acest vaccin limitează utilizarea sa.

• *Agenţi cu efect anti-β-amiloid* – inhibitori de beta- şi gamma-secretaze.

Agenţi chelatori

• Aluminiul are un foarte puternic efect neurotoxic asupra sistemului colinergic, ceea ce sugerează o implicare a ionului de aluminiu în demenţa Alzheimer; agentul chelator cel mai bun este *desferioxiamina*.

Blocanţi ai canalelor ionice de calciu

• Excesul de ioni de Ca^{++} poate genera o serie de efecte neurotoxice datorită producerii: hipoglicemiei, secreţiei crescute de excitoxină şi favorizării hipoxiei. Administrarea de *Nimodipină* 30 mg/zi are un efect profilactic şi curativ asupra tulburărilor cognitive din demenţa Alzheimer.

Nootrope

• *Nootropele* sunt trofice cerebrale, îmbunătăţesc memoria şi funcţionarea cerebrală (*Piracetam* şi *Leviracetam)*

Antiinflamatoare nonsteroidiene

• *Tratamentul cu antiinflamatoare nonsteroidiene* are rol în reducerea inflamaţiei la nivelul creierului astfel contribuind la rol în reducerea riscului de apariţie a

deteriorării cognitive. Cercetători şi clinicieni au demonstrat că indivizii care au consumat antiinflamatoare au un risc redus de demenţă, administrarea de antiinflamatoare nonsteroidiene (Ibuprofen) timp de 2 ani a scăzut riscul de demenţă Alzheimer. Alte studii au demonstrat eficacitatea aspirinei şi acetaminofenului. Celebrexul şi Rofecoxibul (inhibitori de ciclooxigenază 2) nu au avut efecte comparabile cu administrarea ibuprofenului.

Alte substanţe

- *factori neurotrofici* – NGF *(Nerve Growth Factor)* – *(Cerebrolisin)*;
- factori de susţinere a fluxului cerebral constant şi de combatere a hipoxiei cerebrale determinată prin factor vascular;
- *Ginkgo biloba* este folosită pe scară largă atât ca medicament cât şi ca supliment alimentar. Studiile au demonstrat efect antioxidant, antiinflamatoriu şi rolul acesteia de a inhiba formarea β-amiloidului.

Bibliografie

Boland R.J., Keller M.B. – Antidepresant. În: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds) *Psychiatry*, ed. a III-a, vol. II, 2007, 2 123-2 160.

Boland R.J., Keller M.B. – Treatment of depression. În: Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. - (eds.) *Textbook of psychopharmacology*, ed. a III-a, Amer. Psychiatric Publ., 2004, 847-864.

Brecht S., Courteculsse C., Debleuvre C. et al – Efficacy and safety of Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomised controlled trial, *J. Clin. Psychiatry*, 2007, 68:11, nov., 1707-1716.

Cade J.F.J. – Lithium salts in the treatment of psychotic excitement, *Med. J. Australia*, 1949, 2 (36): 349–352.

Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Geddes J.R. et al – Comparative efficacy and acceptability of 12 new – generation antidepressants: a multiple – treatment meta-analysis, *Lancet*, 2009, vol. 373, no. 9665, 746-758.

Davidson J., Allgulander C., Pollack M.H. et al – Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalised anxiety disorder: a pooled analysis of four randomised, double-blind, placebo – controlled studies, *Human Psychopharmacol.* Clin. Exp., 2008, DOI: 10.1002/hup. 949.

El Mallakh R.S. – Complications of concurrent lithium and electroconvulsive therapy: A review of clinical material and theoretical considerations, *Biological Psychiatry*, 1988, vol, XXIII, 6, pp. 595-601.

Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. – Lithium. În: *Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*, ed. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J., Williams and Wilkins, Baltimore, 1997,1 579.

Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S., et all. – Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*, 2002; 359:1283–1290.

Geldmacher D.S. – Long-term Cholinesterase Inhibitor Therapy for Alzheimer's Disease: Practical Consideration for the Primary Care Physician, *Primary Care Companion, J. Clin. Psychiatry*, 2003; 5:251-259.

Greden J.F. – Duloxetine and milnacipram. În: Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. (eds.) – Textbook of psychopharmacology, ed. a III-a, *Amer. Psychiatric Publ.*, 2004, 361-370.

Grunze H., Walden J., Wolf R., Berger M. – Combined treatment with lithium and nimodipine in a bipolar I manic syndrome. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 1996, 20, 419-426.

Jensen J.B., Mork A – Altered protein phosphorylation in the rat brain following chronic lithium and carbamazepine treatments. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1997, 7, 173-179.

Johannessen Landmark C. – Antiepileptic Drugs in Non-Epilepsy Disorders Relations between Mechanisms of Action and Clinical Efficacy, *CNS Drugs*, 2008; 22 (1): 27-47.

Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H.P., van den Bussche H. – Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials, *BMJ*, 2005; 331:321-3.

Lieberman J.A. – Quetiapine. În: Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. (eds.) – *Textbook of psychopharmacology*, ed. a III-a, Amer. Psychiatric Publ., 2004, 473-486.

McKeith I., Del Ser T., Spano P.F. – Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study, *Lancet*, 2000; 356:2 031-2 036.

Mendlewitz J. – Towards achieving remission in the treatment of depression. *Dialogues in clinical neurosciences.* 2008, 10, 4, 371-74

Montgomery S.A., Baldwin D.S., Blier P. et al – Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2007, 22:323-329.

Mori E., Hashimoto M., Krishnan K.R., Doraiswamy P.M. – What Constitutes Clinical Evidence for Neuroprotection in Alzheimer Disease Support for the Cholinesterase Inhibitors? *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2006; 20:S19-S26.

Perahia G.S.D., Pritchett Y.L., Desaiah D. et al – Efficacy of duloxetine in painful symptoms: an analgesic or antidepressant effect? *Int. Clin. Psychopharmacology.* 2006, 21, 311-17.

Reading P.J., Luce A.K., McKeith I.G. – Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord.*, 2001; 16:1 171-1 172.

Roseboom P.H., Kalin N.H. – Citalopram and S-citalopram. În: Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. (eds.) - Textbook of psychopharmacology, ed. a III-a, *Amer. Psychiatric Publ.*, 2004, 291-302.

Russell J., Mease Ph. J., Smith T.R. et al – Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder, *Pain*, 2008, 136, 432-444.

Schou M. – Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis., *J. Psychiat. Res.*, 6: 67-95, 1968.

Taylor D.M., Starkey K., Ginary S. – Prescribing and monitoring of carbamazepine and valproate – a case note review, *Psychiatric Bull.*, 2000 24: 174-177.

Timmer R.T., Sands J.M. – Lithium Intoxication, 1999, *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 10: 666-674.

Weisler R.H., Keck P.E., Swann A.C. – Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial, *J. Clin. Psychiatry*, 2005; 66:323-30.

Warden D., Rush A.J., Madhukar H. et al – The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings, *Curr. Psychiatry Rep.* 2007, 9, 449-59.

*** Ghid de farmacoterapie în tulburarea bipolară, *Societatea Română de Psihiatrie Biologică şi Psihofarmacologie*, Craiova, 2010/2011.

TERAPIA ELECTROCONVULSIVANTĂ

D. Prelipceanu

Este o metodă terapeutică controversată, a cărei utilizare s-a redus considerabil odată cu dezvoltarea terapiei psihofarmacologice, dar care se mai utilizează în cazuri selecţionate, în care, datorită rapidităţii instalării efectului terapeutic, poate fi

unica terapie care poate preîntâmpina, în urgenţă, suicidul. De asemenea, datorită complexităţii acţiunii sale, poate aduce remisiunea unor stări psihopatologice severe şi rezistente la psihofarmacoterapie. Utilizarea acestei metode terapeutice este dramatic limitată de proasta ei reputaţie, întreţinută de frecventele referiri stereotipe, cu rezonanţe simbolice negative, din literatura antipsihiatrică şi filmografia senzaţionalistă. Chiar unii psihiatri au reţineri în a-l prescrie, datorită aceloraşi motive. În realitate, această terapie poate salva vieţi, poate scurta evoluţia episodului acut al unei depresii, este ieftină, dar trebuie prescrisă cu acurateţe, la cazuri atent selecţionate. Metoda modernă de administrare (electrozi unilaterali, anestezie) reduce considerabil eventualele efecte secundare (tulburările de memorie) şi aspectul aparent dramatic al fazei contracţiilor musculare, tonico-clonice, care se întâlneau în metoda clasică de aplicare (electrozi bilateral, fronto-temporali, fără anestezie).

Terapia electroconvulsivantă (TEC) este o formă de stimulare a creierului care constă în inducerea unei crize, similare clinic cu cea epileptică, prin crearea unui câmp electric transcranial şi depolarizarea sincronă a membranelor neuronale. Stimulul electric este furnizat de un aparat de complexitate variată, care produce stimuli alternativi, pulsatili şi reglabili ca durată şi intensitate. Intensitatea creşte rapid (în milisecunde) la intensitatea care depăşeşte pragul convulsivant al fiecărui pacient şi care declanşează depolarizarea neuronală. Cronaxia este pentru neuronii umani de 0,1-0,2 msec. După excitarea neuronală, aceştia intră într-o fază refractară în timpul căreia nu mai răspund chiar dacă excitarea continuă. Există variaţii ale intensităţii necesare pentru atingerea pragului convulsivant generate de rezistenţa ţesuturilor traversate (scalp – cca 200 ohmi, craniu – cca 800 ohmi). Aparatul furnizează doze adecvate de curent (cu parametri controlaţi, de ex. Intensitatea este în domeniul 0,5-1 A). Aparatele moderne utilizează un curent oscilant cu efecte reduse asupra memoriei. Frecvenţa undelor este de 30-70 cicli/sec., spectrul pulsaţiilor 0,5, 1,0 sau 2,0 msec. Durata stimulării variază între 0,2 şi 8,0 sec., energia furnizată este minimă şi depinde de rezistenţa ţesuturilor moi şi osoase. Aceşti parametri sunt apreciaţi de aparat. Se alege plasarea bilaterală a electrozilor în situaţiile de mare urgenţă, când dorim un efect sigur rapid. Plasarea unilaterală pe emisferul non-dominant scade posibilele efecte asupra memoriei. Sunt şi alte tehnici de plasare a electrozilor (bifrontal, unilateral d'Elia, tehnica Müller) (Rasmussen, 2002).

Procedura de aplicare a TEC constă în administrarea unei anestezii de scurtă durată, aplicarea impulsului electric şi inducţia crizei epileptice generalizate (a cărei fază musculară este cuplată de administrarea unui curarizant de sinteză, imediat după inducerea anesteziei şi asistării respiraţiei).

Efectul clinic este datorat crizei sincrone de depolarizare declanşate de stimularea electrică şi întregului cortegiu de efecte neurofiziologice, neuroendocrine, neurochimice (Lisbany, Belmaker, 2000). După administrarea TEC, pragul convulsi-

vant creşte progresiv, odată cu progresia curei de TEC, astfel încât metoda este considerată în sine cu efect anticonvulsivant.

Mecanismul de acţiune. TEC exercită multiple efecte neurobiologice, cu consecinţe asupra activării funcţionale cerebrale, asupra axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (evidenţiate de normalizarea testului supresiei la dexametazonă), a unor sisteme neuroreceptoriale, a sistemelor mesagerului secundar şi a neuroplasticităţii. Lipseşte însă o ipoteză unificatoare a acestor influenţe multiple care să ofere explicaţia efectului clinic benefic al acestei metode terapeutice.

Studii PET au arătat că, în timpul crizei declanşate de impulsul electric, fluxul sanguin cerebral, permeabilitatea barierei hemato-encefalice, utilizarea cerebrală a glucozei şi a oxigenului cresc; după criză permeabilitatea barierei hemato-encefalice scade, cel mai mult la nivel frontal. Este posibil ca efectul final, de diminuare a metabolismului cerebral post-critic, să se coreleze cu apariţia efectului terapeutic al TEC, aşa cum sugerează unele studii. Efectul asupra receptorilor NA constă în diminuarea răspunsului post-sinaptic al receptorilor beta-adrenergici; asupra receptorilor 5 – HT TEC exercită un effect necunoscut, dar diferit de cel al antidepresivelor întrucât efectul antidepresiv al TEC este mult mai puternic şi uneori instantaneu. Asupra receptorilor DA exercită efect de stimulare, mai ales la nivelul receptorilor D1 şi D3, ceea ce ar explica efectul din boala Parkinson, nu şi efectul antipsihotic din schizofrenie.

TEC exercită efecte neuroplastice prin creşterea proliferării neuronale, a factorilor neurotrofici şi creşterea expresiei genelor reglatoare ale neuroplasticităţii (Scalia, 2004; Erraji-Benchekroun, 2007; Perera, 2007). De asemenea, îmbunătăţeşte *sprouting*-ul neuronal hipocampic (Vaidya, 1999), creşte numărul neuronilor nou elaboraţi în girusul dentat al şobolanilor, în comparaţie cu martorii (Madsen, 2000), toate aceste modificări putând explica ameliorarea funcţională cerebrală care se traduce clinic prin efectul benefic al TEC.

Indicaţii principale ale TEC: – depresia unipolară; – depresia melancoliformă cu risc suicidar; – schizofrenia, în primul rând cea catatonică şi alte stări psihotice; – tulburarea bipolară; – catatonia; – boala Parkinson.

Indicaţii extreme (cu caracter mai degrabă livresc!) ale TEC: – *delirium* (rareori, când complică un sindrom neuroleptic malign, după stabilizarea pacientului); – sindromul neuroleptic malign (după stabilizarea pacientului, numai cu titlu experimental); – diskinezia tardivă (recomandare contradictorie).

Decizia de a aplica TEC va ţine însă cont şi de alţi factori, suplimentari diagnosticului: – răspunsul anterior la tratament; – riscul suicidar şi nevoia de a obţine un răspuns rapid; – evaluarea raportului risc / beneficiu a TEC în raport cu alte opţiuni terapeutice posibile; – preferinţa pacientului. NICE *(The National Institute for Clinical*

Evidence) recomandă TEC doar pentru depresia severă, catatonie, mania severă cu evoluţie prelungită şi o contraindică pentru menţinerea terapiei (2003). Dimpotrivă, unii autori şi chiar ghidurile APA recomandă utilizarea în schizofrenie şi ca intervenţie de menţinere a remisiunii şi prevenirii recăderii. Sunt aduse ca argumente date de literatură care susţin aceste recomandări (McDonald, 2006; Tharyan, 2005; Kellner, 2006).

Rata de răspuns în depresia cu factori psihotici atinge 90%. Cu cât depresia este mai psihorică, cu atât şansa de remisiune sub TEC creşte, depresia distimică nerăspunzând deloc la TEC; răspund bine şi acele depresii care au răspuns în trecut bine la TEC.

Indicaţiile TEC în depresie (The Royal College of Psychiatrists, 2005):
– tratamentul de urgenţă al depresiei pentru obţinerea unui răspuns definitiv;
– risc suicidar mare;
– retard psihomotor sever şi probleme de deteriorare somatică secundară unei depresii inhibate;
– depresia rezistentă care a răspuns la un episod depresiv anterior;
– pacientă gravidă preocupată de efectul teratogen al medicaţiei;
– preferinţa pacientului.

Ghidul APA (2001) recomandă TEC în toate formele de depresie (unipolară, bipolară, episoadele mixte) în special dacă asociază: – suicidalitate cu risc de trecere rapidă la actul suicidar; – factori psihotici; – status somatic rapid deteriorat datorită negativismului alimentar; – istoric de răspuns prost la medicaţie; – riscul administrării antidepresivelor îl depăşeşte pe cel al administrării TEC, îndeosebi la pacienţi taraţi sau în vârstă; – preferinţa pacientului.

*Indicaţiile TEC în manie (*APA, 2001*)*: – risc suicidar; – factori psihotici asociaţi; – status somatic rapid deteriorat; – răspuns prost la medicaţie; – istoric de răspuns bun la TEC; – catatonie; – risc al medicaţiei antimaniacale la pacienţi taraţi / în vârstă; – agitaţie extremă prelungită, cu epuizare fizică, deshidratare; – *delirium* maniacal; – perferinţa pacientului.

Indicaţiile TEC în schizofrenie: – formele cu simptome pozitive cu debut brusc, cu catatonie, cu istoric bun de răspuns la TEC; – utilizare limitată în cazuri rezistente în care clozapina este ineficientă sau nu este tolerată. Ghidul NICE (2003) nu recomandă utilizarea TEC în schizofrenie. TEC poate fi considerată ca intervenţie de primă linie în catatonia malignă şi atunci când nu poate fi făcută o distincţie clară între aceasta şi sindromul neuroleptic malign (Freeman, 1995; Baghai, 2005; Oral, 2008).

Indicaţiile TEC în epilepsie: poate fi utilizat rar, la pacienţi cu complicaţii psihice sau nu, pentru că poate creşte pragul convulsivant şi controlul crizelor (scăderea numărului, a duratei acestora) şi poate fi o alternativă în epilepsia refractară (Marchetti, 2003; Oral, 2008).

Efecte secundare: iniţial, când TEC consta în aplicarea impulsului electric neprotejat (fără anestezie şi administrarea miorelaxantului) erau posibile fracturi, subluxaţii, chiar apneea ireversibilă cu deces (se citau cifre de 1-2 decese la 100.000 de electroşocuri, cifre apreciate a fi oricum mai mici decât cele ale accidentelor anesteziei generale). Aceste posibile accidente au dispărut odată cu aplicarea electroşocului protejat. De asemenea, în aplicarea unilaterală a scăzut considerabil şi principalul efect secundar, cel al tulburărilor mnezice (Fink, 1999). În prezent, în condiţiile administrării TEC protejate, rata accidentelor fatale este similară cu cea a anesteziei pentru procedurile chirurgicale minore (*Royal College of Psychiatrists*, 2005; Oral, 2008). Acest risc ţine în principal de riscurile anesteziei administrate pentru efectuarea electroşocului protejat. Se admite un risc de mortalitate de 1/ 10.000 pacienţi sau 1/80.000 tratamente (APA, 2001). TEC este una dintre cele mai sigure metode terapeutice, datorită rapidităţii remisiei tulburărilor după aplicarea ei în comparaţie cu urmările oricăreia dintre afecţiunile în care este aplicată (Gangaghar, 1982). În literatură se mai citează posibile complicaţii pulmonare, cardio – vasculare, dar serii personale, de numeroase cazuri, ale unor psihiatri, nu relevă apariţia lor. Cel mai important efect secundar este afectarea reversibilă a memoriei, care scade în cazul aplicării unilaterale a electrozilor. Mai sunt citate: cefaleea, prelungirea crizei epileptoide sau chiar *status epilepticus* (la bolnavi la care coexistă o medicaţie care scade pragul convulsivant), dureri musculare, greaţă, ameţeli, stare de epuizare, simptome care se remit sub tratament simptomatic şi se diminuă în timp.

Contraindicaţii: pacienţii cu comorbidităţi somatice, febrile, fracturi, afecţiuni neurologice cerebrale (tumori, abcese, hemoragii), cardio-vasculare, infarct recent, obezitate patologică cu tulburări secundare respiratorii, HTA severă, astm, sarcină în stadiu anterior travaliului, avort spontan, insuficienţă utero-placentară, tratamente psihiatrice consecutive (anticonvulsivante, BDZ pentru efectul lor anticonvulsivant, sărurile de Li pot antrena neurotoxicitate acută reversibilă în asociere cu TEC, antagoniştii canalelor de Ca pot induce depresie cardio-vasculară, stimulentele pot prelungi criza post TEC). În general se reduc dozele de antidepresive, antipsihotice concomitent cu TEC dacă tratamentul este deja iniţiat, iar BDZ, antiepilepticele (timostabilizatoarele), Li, digitala, stimulentele SNC sau inhibitorii canalelor de Ca au discontinuitate pe durata administrării TEC.

Bibliografie

Lisanby S, Belmaker R. – Animal models of the mecahanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). Depression and anxiety, 2000, 12 (3), 178-87.

Oral T,Tomruk N, Plesnicar BK, Hotujak L et al – Electroconvulsive therapy in psychiatric practice: a selective review of the evidence, in: Jarema M. (ed) Biological treatment in psychiatry. Beyound pharmacotherapy, CTP – Soc. of Integrated Sciences, Suppl.1, vol. 29, 2008, Neurology Letters.

Prudic J. – Electroconvulsive therapy, In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (eds.) *Kaplan & Sadock s Comprehensive Textbook of Psihiatry*, 9th ed. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, 2009, vol. II, 3285-3301.

Rowny S, Lisanby SH. – Brain stimulation in psychiatry, In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M. (eds.) *Psychiatry*, 3rd ed, vol. 2, pp. 2354-69, Wiley, 2007.

NOŢIUNI DE PSIHOTERAPIE

M. Ladea

Introducere

Învăţarea sau familiarizarea cu o formă de psihoterapie reprezintă o parte importantă în pregătirea unui rezident în psihiatrie. Deşi în ultimele decenii domeniul psihiatriei s-a lărgit considerabil, tendinţa de a dezvolta atitudini terapeutice sau chiar de a deveni un psihoterapeut eficient ocupă în continuare o poziţie centrală.

Cercetarea modernă a demonstrat faptul că psihoterapia are corelaţii neurochimice, imagistice şi electrofiziologice. Astfel încât, actualmente, datele din neurobiologie fac posibilă înţelegerea mai profundă a psihoterapiei şi a impactului acesteia asupra creierului. Studiile riguroase asupra eficienţei psihoterapiei aduc argumente puternice în favoarea acestei modalităţi de tratament.

Domeniul psihoterapiilor s-a lărgit atât de mult, încât aproape fiecare interacţiune profesională dintre doi oameni sau grupuri de oameni este asociată cu termenul de „terapie".

Pacienţii se prezintă la psihiatru pentru o multitudine de dificultăţi, însă pot fi observate anumite probleme comune: sentimentul neajutorării, teama şi convingerea că sunt incapabili să „facă faţă" şi să schimbe anumite lucruri. Aceste sentimente sunt recunoscute în fiecare situaţie, deşi ele variază mult ca intensitate.

Un terapeut îi poate ajuta pe pacienţi să devină mai capabili, într-o anumită măsură, să-şi evalueze într-o manieră mai realistă ceea ce-i deranjează, astfel încât să poată învăţa să reacţioneze adecvat la problemele lor şi să se elibereze de sentimentul de neajutorare.

În fiecare formă de psihoterapie există o serie de etape. În primul rând, prin *ascultarea* efectivă a ceea ce pacientul are de spus, el simte că este auzit şi înţeles. Ulterior, prin recapitularea şi reformularea lucrurilor spuse de pacient, acesta poate fi ajutat pas cu pas să clarifice acele lucruri care stau la baza confuziei lui şi care îi afectează viaţa. În final, prin evaluarea obiectivă a resurselor şi prin prezentarea alternativelor, pacientul poate ajunge la un punct în care să poată acţiona, fără a se mai simţi neajutorat.

Indiferent de motivul pentru care un pacient se adresează unui psihoterapeut, acesta din urmă trebuie să fie motivat de dorinţa de a fi de folos pacientului, de a-l

înţelege, de a-i oferi posibilitatea de a se exprima deschis. Fiecare nou pacient trebuie abordat ţinându-se cont că este o persoană ale cărui angoase şi probleme sunt unice.

Psihoterapia psihodinamică

Scurt istoric al psihanalizei şi psihoterapiei psihodinamice

Primul care a făcut legătura dintre experienţele din copilărie, problemele dezvoltării şi tulburările psihice a fost Sigmund Freud, părintele psihanalizei.

Descrierea iniţială a lui Freud a aparatului psihic, include trei instanţe: Conştient, Preconştient şi Inconştient. Amintirile dorinţelor infantile sunt stocate sub forma unor amintiri (urme mnezice) în Inconştient, locul proceselor primare. Ele pot fi trezite de o percepţie şi trebuie să treacă bariera cenzurii Preconştientului înainte de a acceda la Conştient şi de a declanşa astfel un act motor. Invers, putem urma regresiv drumul, când este vorba de a refula o idee periculoasă de la Conştient către Inconştient. Freud a utilizat această descriere până în 1923.

Refularea, ca şi pulsiunea, constituie unele dintre elementele de bază ale teoriei metapsihologice. Refularea nu încearcă să suprime reprezentarea referitoare la pulsiune, ci încearcă să o împiedice să devină conştientă. Freud subliniază că orice refulat rămâne inconştient, dar refulatul nu acoperă tot inconştientul, deci nu orice inconştient este refulat.

Freud explică şi justifică existenţa inconştientului datorită actelor ratate şi viselor (la omul sănătos) şi a simptomelor psihice (la persoanele bolnave).

Analiza viselor a arătat că o dorinţă din copilărie, inconştientă, este de obicei motivaţia care dă forţă viselor. Visul deghizează dorinţa, astfel încât este necesară analiza visului, pentru a discerne adevărata natură a dorinţei. Actele ratate constau în fenomene ca scăpări, acţiuni „accidentale", uitarea sau substituirea numelor sau cuvintelor. Noţiunea de „act ratat freudian" face acum parte din cultura noastră şi implică dezvăluirea involuntară a dorinţelor sau sentimentelor inconştiente ale unei persoane. Freud a utilizat aceste incidente jenante pentru a ilustra faptul că dorinţele refulate ies la suprafaţă şi pentru a demonstra paralela dintre procesele psihice ale vieţii cotidiene şi formarea simptomelor nevrotice.

În cea de-a doua topică, Freud defineşte Eu-l şi Se-ul. El a descris astfel un cadru al dezvoltării, bazat pe o schemă structurală alcătuită din Se (Id), Eu şi Supraeu.

Eu-l este corporal, derivat din senzaţii corporale. Intercalând procesele psihice, Eu-l reuşeşte să amâne descărcările motorii şi să domine accesul la motilitate. El este acea parte a Se-ului care a fost modificată sub influenţa directă a lumii exterioare prin intermediul Preconştient-Conştient (sistemului de percepţie).

Eu-l încearcă să medieze influenţa lumii exterioare asupra Se-ului. Eu-l este esenţialmente reprezentantul lumii exterioare, al realităţii. El încearcă să pună principiul realităţii în locul principiului plăcerii, care domneşte fără limite în Se. Eu-l are astfel funcţii importante. În virtutea relaţiei cu sistemul de percepţie el stabileşte ordonarea temporală a proceselor psihice şi le supune pe acestea principiului realităţii.

Se-ul este un rezervor libidinal şi echivalentul sistemului Inconştient, deşi şi celelalte două instanţe au o parte inconştientă.

Supraeu-l este instanţa cea mai nouă, moştenitorul complexului Oedip, al instanţei parentale şi astfel expresia celor mai importante destine ale libidoului Se-ului. Supraeu-l constituie un ideal al Eu-lui. Supraeu-l ia naştere plecând de la influenţa critică a părinţilor, mediată prin cuvinte şi reprezintă legătura subiectului cu tradiţia. *El are o funcţie de cenzură şi este important pentru sentimentul inconştient de* culpabilitate.

Supraeu-l este mesagerul lumii interioare, al Se-ului. Conflictele dintre Eu şi ideal vor reflecta opoziţia între real şi psihic, între lumea exterioară şi lumea interioară. În cursul dezvoltării ulterioare, profesori şi autorităţi vor continua rolul tatălui. Ordinele şi interdicţiile rămân puternice în Eu-l ideal şi sub forma conştiinţei morale vor exercita o cenzură morală. Tensiunea dintre conştiinţa morală şi realizările Eu-lui este resimţită ca sentiment de culpabilitate

Freud descrie relaţiile de dependenţă ale Eu-lui cu: lumea exterioară, libido-ul Se-ului şi severitatea Supraeu-lui. Eu-l evoluează de la percepţia pulsiunilor la stăpânirea acestora, de la a asculta pulsiunile la a le inhiba. În această acţiune intervine Supraeu-l (idealul Eu-lui), care este de altfel în parte o formaţie reacţională împotriva proceselor pulsionale ale Se-ului.

Freud arată că în apariţia psihonevrozelor conflictul psihic este determinant, el aflându-se la originea isteriei şi nevrozei obsesionale. Conţinutul conflictului este întotdeauna sexual, legat de dorinţe de nemărturisit, incompatibile şi el poate fi elucidat prin cura psihanalitică.

Modelul lui Freud are desigur limite, care au fost abordate succesiv de urmaşii săi sau de alte curente de gândire.

Continuând şi dezvoltând descrierea celor trei instanţe, s-a dezvoltat abordarea structurală sau psihologia Eu-lui, printre ai cărui reprezentanţi de bază se numără Heinz Hartmann şi Erik Erikson. Acesta din urmă s-a concentrat asupra interacţiunii dintre normele sociale şi pulsiunile biologice în generarea identităţii personale. *Erikson oferă o descriere a dezvoltării, pe care o împarte în opt stadii,* cele care se dezvoltă ulterior căpătând un ascendent asupra celor iniţiale.

Anna Freud, fiica lui Freud, propune un model centrat pe dezvoltare şi conturează anumite linii pe care evoluţia unui individ ar trebuie să le urmeze, cum ar fi: de la dependenţă la un grad de autonomie emoţională şi relaţii de tip matur, de la centrarea pe propria persoană la formarea de relaţii şi parteneriate sociale, de la lipsa

de reponsabilitate la dobândirea unei responsabiltăţi în ceea ce priveşte grija faţă de propriul corp.

Margaret Mahler a elaborat un model psihanalitic al dezvoltării, plecând de la observaţiile pe care le-a efectuat asupra copiilor mici (6 luni - 3 ani). Ea s-a centrat pe apariţia şi evoluţia fenomenului de separare şi câştigare a individualităţii. Teoriile sale sunt extensiv utilizate de către cei care lucrează cu persoane adulte cu tulburări de personalitate.

Teoria relaţiilor de obiect are doi reprezentanţi principali: Melanie Klein şi Wilfred Bion. Această teorie se centrează pe înţelegerea psihopatologiei prin intermediul reprezentărilor mentale ale relaţiilor de obiect, care îşi au originea în relaţiile din copilărie, ele fiind iniţial diadice, apoi lărgindu-se, pentru a încorpora multiple reprezentări ale diferitelor relaţii. Conform teoriei relaţiilor de obiect, Eu-l se defineşte şi evoluează în relaţie cu alte obiecte, atât interne cât şi externe. Psihicul copilului este modelat iniţial de experienţele timpurii, pe care le are în contact cu mama, fenomen care devine din ce în ce mai complex, pe măsură ce experienţele se diversifică.

Una dintre personalităţile care au contribuit la dezvoltarea abordării psihodinamice este Donald Woods Winnicott, care descrie, printre altele, noţiunile de *holding* (susţinere), de oglindire şi de obiect tranziţional. *Holding*-ul se referă la capacitatea de a înţelege stările psihice ale copilului mic, fenomen extrem de important în crearea intimităţii şi a integrării. *Holding*-ul este comunicat prin oglindire şi el nu trebuie să fie perfect. Winnicott introduce, astfel, conceptul de mamă suficient de bună. Obiectul tranziţional (o jucărie, pătură etc.) îl ajută pe copil să suporte lipsa (temporară) a mamei.

Heinz Kohut a pus bazele unui alt curent de gândire: psihologia sinelui, plecând de la abordarea problemelor narcisice. Această teorie se centrează pe apariţia unui deficit psihic, datorat unor experienţe defectuoase şi care conduc la un sine insuficient dezvoltat.

Abordarea interpersonală a constituit o inovaţie importantă în gândirea psihanalitică şi se bazează, în mare parte, pe lucrările lui Harry Stack Sullivan. În această abordare terapeutul încearcă mai puţin să explice cât să exploreze natura şi cauzele modelelor de comportament într-o manieră activă şi participativă. Este important de amintit că abordarea interpersonală a contribuit într-o măsură substanţială la dovedirea eficacităţii psihoterapiei psihodinamice, în numeroase studii.

Principiile psihoterapiei psihodinamice

Psihoterapia psihodinamică a avut diferite denumiri de-a lungul timpului, care practic sunt sinonime: psihoterapie psihanalitică, psihoterapie orientată spre *insight*, psihoterapie expresiv-suportivă, psihoterapie exploratorie etc. Abordarea psihodinamică cuprinde mai multe strategii, generate de diferitele curente de gândire, care au însă elemente de bază comune.

Din punctul de vedere al organizării cadrului se consideră că psihanaliza este un tratament de lungă durată, care implică trei până la cinci şedinţe pe săptămână,

timp de aproximativ cinci ani. Psihoterapia psihanalitică sau psihodinamică este considerată un tratament de mai scurtă durată, care recomandă una sau două şedinţe pe săptămână, timp de minimum un an şi jumătate, până la aproximativ trei ani. Principiile de bază, aşa cum am amintit, sunt comune. În timpul psihanalizei pacientul stă, de obicei, întins pe divan, având terapeutul aşezat în spate, pe când în psihoterapia psihanalitică pacientul stă aşezat într-un fotoliu.

Psihoterapia psihodinamică subliniază importanţa proceselor mentale în generarea comportamentelor şi trăirilor. Ea pune accentul pe creşterea capacităţii pacientului de a înţelege motivaţiile care stau la baza trăirilor sale, ale comportamentului său şi la baza relaţiilor pe care le stabileşte cu ceilalţi.

Printre elementele de bază ale psihoterapiei psihodinamice se numără: acceptarea unor cauze psihologice şi a influenţei inconştientului. Cauzele psihologice se referă la faptul că problemele pe care pacienţii le invocă în cursul unei psihoterapii trebuie abordate în primul rând din perspectiva gândurilor, trăirilor sau sentimentelor. Pentru a înţelege trăirile conştiente, psihoterapeutul trebuie să abordeze stările mentale de care pacientul nu este conştient. Dacă pacienţii sunt ajutaţi să înţeleagă aşteptările inconştiente care stau la baza comportamentului lor, ar putea să câştige astfel un grad mai mare de control asupra propriilor emoţii şi propriului comportament.

Un alt element important se referă la reprezentările interne. Relaţiile personale, în special cele de ataşament, sunt extrem de importante pentru organizarea personalităţii. Reprezentările mentale ale acestor experienţe relaţionale intense formează, în timp, structuri mentale, care vor modela la rândul lor aşteptările de la ceilalţi precum şi propria imagine.

Abordarea psihodinamică pune accent şi pe conflictul psihologic. Conflictele dintre dorinţe, emoţii şi idei sunt considerate a fi principala cauză a suferinţei unei persoane; ele pot afecta o dezvoltare psihologică armonioasă. Un alt aspect îl constituie abordarea apărărilor (defenselor), definite ca operaţiuni mentale care distorsionează stările psihice conştiente, pentru a reduce potenţialul acestora de a genera anxietate.

Psihoterapia psihodinamică abordează evaluarea pacientului şi demersul terapeutic din perspectiva dezvoltării: momentul şi modul în care au apărut problemele şi cum ar putea fi influenţat procesul dezvoltării, în continuare.

Orice terapie se bazează pe relaţia solidă dintre psihiatru şi pacient, iar abordarea psihodinamică pune un accent deosebit pe relaţia terapeutică. Inclusiv datele studiilor susţin importanţa relaţiilor terapeutice, care însă trebuie să aibă şi un suport teoretic.

Elemente de tehnică ale psihoterapiei psihodinamice

Primul interviu, evaluarea şi începutul terapiei

Printre obiectivele primului interviu se numără: familiarizarea cu celălalt, obţinerea unui scurt istoric al problemelor pacientului, formularea unui diagnostic prezumtiv, precum şi conturarea problemelor principale şi scopurilor tratamentului.

Pacientul se află în poziţia persoanei care caută ajutor, dar care poate admite că nu mai este capabil să-şi rezolve propriile probleme, sperând să găsească suport în efortul de a le rezolva sau lăsa în urmă, de aceea el poate fi încurajat să ofere cât mai multe date.

În general, pacientul îi conferă psihoterapeutului o serie de calităţi de cunoaştere şi autoritate, ceea ce îi permite pacientului să fie deschis şi încrezător faţă de acesta. Pacienţii variază mult în ceea ce priveşte pregătirea şi abilitatea de a vorbi, iar cea mai comună problemă este aceea de a menţine un curs continuu al interviului.

Primul pas care trebuie făcut de psihoterapeut atunci când întâlneşte o persoană străină care va deveni pacientul său, este acela de a se prezenta şi de a-l saluta, asigurându-se că numele său a fost înţeles, şi de asemenea de a afla numele pacientului şi cum doreşte să i se adreseze. Este important să fie clarificate condiţiile de trai ale pacientului, circumstanţele care l-au determinat să apeleze la psihoterapie, ce a precedat venirii pacientului la consult, cine i-a sugerat psihoterapia, ce tratament a urmat anterior şi ce influenţă a avut asupra sa.

După relatarea iniţială a problemelor, pacientul aşteaptă să fie ghidat despre ce ar trebui să povestească, iar psihoterapeutul trebuie să formuleze cu grijă întrebări şi comentarii. Trebuie subliniat că este absolut necesar ca terapeutul să fie familiarizat şi să înţeleagă fenomenele psihopatologice. Altfel este dificil să ştii ce să urmăreşti şi se pot omite aspecte importante, mergându-se cu interviul în direcţii greşite şi ajungându-se la întrebări irelevante.

Cu cât întrebările şi comentariile sunt mai strâns legate de ceea ce pacientul afirmă că-l nelinişteşte, cu atât mai mult va progresa interviul, va spori încrederea în psihoterapeut, va scădea anxietatea pacientului.

În timpul întâlnirilor iniţiale terapeutul trebuie să poată stabili un diagnostic psihiatric, să evalueze motivaţia pacientului, mecanismele sale de apărare, calitatea relaţiilor de obiect, punctele tari şi slabe ale Eu-lui, prezenţa conflictelor intrapsihice, problemele apărute în dezvoltarea pacientului. Se va evalua, de asemenea, capacitatea de mentalizare a pacientului, adică acesta să poată accepta faptul că propriul comportament sau cel al altora, are la bază anumite stări psihice. În final, terapeutul trebuie să poată formula un diagnostic complex, bio-psiho-social, care să integreze factorii clinici, biologici, intrapsihici şi socio-culturali.

O parte importantă a interviului o ocupă sunt aspectele formale: stabilirea frecvenţei şedinţelor, durata şi costul acestora. În anumite cazuri, psihoterapeutul poate stabili ca primele şedinţe să dureze puţin mai mult decât de obicei, tocmai pentru a avea timp suficient să discute anumite aspecte practice mai detaliat, fără să se grăbească.

De obicei, durata unei şedinţe este între 45 şi 50 de minute. Durata unei şedinţe poate fi ajustată în funcţie de nevoile pacientului. În cazul unei depresii severe, şedinţele mai scurte şi mai dese pot fi mai folositoare, pe când la pacienţii obsesionali se pot obţine rezultate mai bune în urma unor şedinţe de mai lungă

durată. Indiferent de frecvenţa şi durata şedinţelor, odată stabilite, este important să se respecte acest program, atât din partea pacientului, cât şi a psihoterapeutului.

O psihoterapie psihodinamică, deşi mai scurtă decât o psihanaliză propriu-zisă, este considerată de mai lungă durată dacă se desfăşoară pe o perioadă mai mare de 6 luni sau implică un număr de peste 24 de şedinţe. O perioadă mai scurtă presupune o psihoterapie de scurtă durată.

Obiectivele psihoterapiei psihodinamice

După cum s-a amintit, terapeutul şi pacientul trebuie să stabilească obiective realiste. Pacienţii ajung la terapeut având o atitudine în care aşteptările realiste sunt amestecate cu elemente iraţionale. Este sarcina psihoterapiei să evidenţieze şi să corecteze aceşti factori iraţionali. Oamenii se îndreaptă spre psihoterapie pentru a fi ajutaţi să-şi rezolve problemele de viaţă pe care nu le mai pot controla singuri. Ei îşi doresc să scape de nesiguranţă, neajutorare, singurătate. Pacientului i se explică, de la început, că terapia implică un proces activ de auto-cunoaştere, iar pentru a obţine acest lucru el trebuie să înveţe să-şi mobilizeze resursele proprii. Pacientul va fi ajutat să înţeleagă faptul că trebuie să fie un participant activ în procesul terapeutic.

Printre obiectivele urmărite se numără: identificarea şi rezolvarea unor conflicte intrapsihice, amelioarea capacităţii de relaţionare şi a relaţiilor, creşterea capacităţii de mentalizare. Prin explorarea impulsurilor, a dorinţelor şi a apărărilor, pacienţii pot ajunge să stapânească unele conflicte intrapsihice, dar nu să le elimine complet.

Tipuri de intervenţii terapeutice

Ascultarea din timpul terapiei nu este pasivă, ci presupune implicare şi dialog cu pacientul. Psihoterapeutul trebuie să facă uşor de înţeles ceea ce pacientul exprimă confuz; acest lucru este posibil cu ajutorul comentariilor, întrebărilor şi răspunsurilor.

Terapeutul trebuie să fie atent la ceea ce spune pacientul, asupra lucrurilor neconcordante despre trecutul său, asupra felului în care reacţionează la comportamentul celor din jur sau cu diverse ocazii. În mod special terapeutul trebuie să acorde atenţie manifestărilor minore ale anxietăţii, cum ar fi: ezitarea, schimbarea subiectului, tăcerea. Indiferent de tipul manifestărilor, este nevoie de o examinare atentă a circumstanţelor în care acestea s-au produs, ce anume le-a generat şi când au debutat, pentru a înţelege mai bine problemele pacientului şi în ce măsură îl afectează. Terapeutul trebuie să ceară informaţii despre când, cum, unde şi cine, atunci când apare un anumit tip de anxietate sau dificultate.

Printre tipurile de intervenţie se numără: interpretarea, confruntarea, clarificarea, încurajarea de a elabora, validarea empatică. Interpretarea se referă la încercarea de a-l face pe pacient conştient de lucruri care se află de obicei în afara câmpului conştienţei sale. Interpretările făcute corect şi la momentul potrivit pot face ca ceva care înainte era inconştient să devină conştient. Interpretarea implică o

explicaţie sau o remarcă făcută de terapeut. Confruntarea se referă la faptul că terapeutul atrage atenţia asupra ceva ce este evitat de către pacient în mod conştient. Clarificarea este modalitatea prin care terapeutul formulează mai clar ceea ce descrie pacientul. Încurajarea de a elabora este folosită de terapeut pentru a stimula pacientul să ofere mai multe informaţii. Validarea empatică este folosită în terapiile predominant suportive, ca răspuns la nevoia acestor pacienţi de a li se confirma anumite trăiri.

Transferul

Transferul este unul dintre elementele de bază ale psihoterapiei psihodinamice, deşi el este întâlnit în orice formă de terapie. Transferul se referă la deplasarea sentimentelor şi gândurilor asociate cu o figură din trecutul pacientului, asupra terapeutului. Transferul este deseori inconştient, mai ales în faza iniţială a terapiei. Actualmente se consideră că transferul este parţial bazat pe experienţe cu persoane din trecutul pacientului şi parţial pe caracteristici reale ale terapeutului, fiind astfel o combinaţie de relaţii vechi şi noi.

În general nu se recomandă interpretarea transferului până când acesta nu constituie o rezistenţă la terapie şi nu devine aproape conştient. În cadrul terapiilor predominant suportive nu se recomandă, de obicei, interpretarea transferului, dar terapeutul trebuie să fie atent la acest aspect.

Contratransferul

Definiţia dată de Freud implica transferul psihoterapeutului faţă de pacient. Acesta era legat de experienţele din trecutul terapeutului. Ulterior această concepţie s-a lărgit şi cuprinde totalitatea reacţiilor emoţionale ale terapeutului faţă de pacient. Contratransferul include elemente din relaţiile anterioare ale terapeutului, dar şi sentimente sau trăiri induse de către pacient, în prezent. Este la fel de important ca psihoterapeutul să fie conştient de contratransfer, să îl poată înţelege şi controla într-o oarecare măsură, întrucât acesta poate influenţa mult relaţia terapeutică şi cursul terapiei.

Identificarea proiectivă se referă la partea de contratransfer indusă de pacient. Acest proces presupune că o reprezentare de obiect din pacient, pe care acesta nu o tolerează, este plasată în mod inconştient în terapeut. Terapeutul va trăi sau se va identifica inconştient cu ceea ce a fost proiectat în el. Rolul psihoterapeutului este de a putea conţine şi tolera această proiecţie şi afectul care o însoţeşte, până când pacientul o poate „primi" înapoi, într-o altă formă, „prelucrată".

Rezistenţa

Pacienţii sunt rezistenţi la schimbare şi se opun în mod inconştient eforturilor terapeutului. Mecanismele de apărare împotriva trăirilor neplăcute constituie rezistenţe la terapie. Rezistenţele pot lua multe forme, deseori nonverbale: pacientul tace fără motiv aparent, uită să vină la şedinţe etc.

Înţelegerea şi abordarea rezistenţelor sunt extrem de utile în efortul terapeutului de a înţelege pacientul şi finalmente contribuie la progresul terapiei. În anumite forme de psihoterapie, cu pacienţi fragili, se recomandă mai degrabă susţinerea şi întărirea apărărilor.

Evoluţia şi terminarea psihoterapiei

Pe parcursul terapiei are loc elaborarea, care se referă la demersurile care îl ajută pe pacient să devină mai conştient de propriile emoţii, astfel încât acesta să poată mai uşor să-şi trăiască şi să-şi înţeleagă afectele. Prin identificarea modelelor repetitive, care apar atât în transfer, cât şi în alte relaţii, psihoterapeutul îl ajută pe pacient să-şi înţeleagă propriul rol în crearea unor situaţii care îl afectează.

Pe măsură ce psihoterapia avansează şi sunt atinse obiectivele fixate, se pune şi problema încheierii. De obicei există o înţelegere între terapeut şi pacient, ca atunci când tratamentul îşi atinge scopurile, acesta să se apropie de sfârşit. Câteodată, pacienţii nu vor să facă ultimul pas în a-şi recunoaşte abilităţile de a-şi conduce singuri viaţa, în aceste situaţii fiind necesară stabilirea exactă a datei terminării şedinţelor. Pe de cealaltă parte însă, unii pacienţi vor să se oprească mai devreme ca terapeutul să simtă că tratamentul şi-a atins scopurile. Pentru anumiţi pacienţi, siguranţa că terapeutul va fi în continuare disponibil este de maximă importanţă. În acest sens terapeutul poate oferi una sau câteva şedinţe, distanţate în timp, după terminarea psihoterapiei.

Indiferent de modalitatea în care se termină psihoterapia, terapeutul trebuie să fie flexibil, să adapteze finalul nevoilor pacientului. În acest sens, fiecare terapeut trebuie să-şi alcătuiască un plan care să se potrivească pregătirii şi experienţei proprii, fără să uite de interesele pacientului.

Indicaţiile psihoterapiei psihodinamice

Pacienţii care sunt candidaţi potriviţi pentru o psihoterapie psihodinamică trebuie să aibă o bună motivaţie de a se înţelege pe sine, capacitatea de a regresa şi a renunţa la controlul asupra sentimentelor şi gândurilor, precum şi pe cea de a recâştiga rapid controlul şi de a reflecta asupra acelei regresii, o bună toleranţă la frustrare. Ei trebuie totodată să aibă capacitatea de *insight* sau o gândire orientată psihologic, relaţii de obiect semnificative şi durabile, un bun control asupra impulsurilor, iar capacitatea de testare a realităţii să fie intactă.

Există numeroase dovezi, oferite de studii randomizate, ale eficacităţii psihoterapiei psihodinamice în anumite tulburări psihice, şi anume:

– doliul patologic

– tulburările depresive: tulburarea depresivă majoră, distimia

– tulburările de anxietate: tulburarea de panică cu sau fără agorafobie, fobia socială, tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea de stres post-traumatic

- tulburările somatoforme: durerea somatoformă
- afecţiuni psihosomatice: colonul iritabil, dispepsia funcţională
- tulburările de comportament alimentar: bulimia nervoasă, anorexia nervoasă
- tulburările legate de consumul de substanţe (alcool, cocaină, opioizi)
- unele tulburări de personalitate: *borderline* şi cele din grupul C.

Trebuie amintit că nu au fost efectuate studii randomizate pentru toate tulburările, cum ar fi cele de conversie sau alte tulburări de personalitate.

Studiile au fost efectuate în cazul unor psihoterapii cu durata între 7 până la 46 de şedinţe. O psihoterapie care depăşeşte 24 de şedinţe sau o durată de 6 luni este considerată de lungă durată.

În ceea ce priveşte psihoterapia psihodinamică scurtă, s-a constatat că anumiţi factori, legaţi de pacienţi, conduc la rezultate mai bune. Printre aceştia se numără: expectaţiile realiste, o bună motivaţie, fixarea unor obiective ale psihoterapiei, o bună calitate a relaţiilor de obiect, absenţa unei tulburări de personalitate. Aceşti factori nu par însă să influenţeze psihoterapiile pe termen lung, care pot avea efecte benefice, de exemplu, asupra tulburărilor de personalitate.

Medicaţia psihotropă şi psihoterapia

Introducerea medicamentelor psihotrope a permis lărgirea domeniului psihoterapiei. Totodată au apărut o serie de aspecte care trebuie luate în calcul în fiecare situaţie în parte. Nu trebuie să uităm că psihoterapia a fost o metodă utilă de tratament înainte ca medicamentele să fie folosite şi să influenţeze efectele anxietăţii, atacurilor de panică etc. Există terapeuţi care refuză interferenţa oricărui medicament, în ideea că un pacient are nevoie să înţeleagă sursa anxietăţii sale, să modifice lucrurile care o precipită şi să-şi recunoască puterea de a tolera stresul. La polul opus, reclama masivă a făcut să pară că medicamentele psihotrope apărute au rezolvat problemele de sănătate mintală şi au scos în evidenţă latura „medicală" a psihiatriei. Niciuna dintre aceste variante nu este corectă. Gândirea actuală, integratoare, a adus psihiatria contemporană într-un punct în care utilizarea combinată a medicaţiei şi psihoterapiei a devenit o practică aproape universală. Un studiu efectuat printre terapeuţii din cadrul Academiei Americane de Psihanaliză a arătat că 90% dintre cei care au răspuns, au raportat că prescriu medicaţie psihotropă.

Medicamentele psihotrope nu provoacă ştergerea conştientizării propriilor probleme ale unei persoane. Ele sunt adjuvante psihoterapiei şi permit pacienţilor altădată inaccesibili, cum ar fi cei cu anxietate marcată, să se implice mai uşor într-o relaţie terapeutică. Tratamentul medicamentos poate, de asemenea, permite pacienţilor să îşi exprime mai uşor emoţiile şi gândurile, facilitând o mai bună abordare psihoterapeutică. De exemplu, pacientul are o mai mare capacitate de introspecţie, prin ameliorarea funcţiilor cognitive: atenţie, memorie, precum şi prin diminuarea apatiei sau a atitudinii pasive.

Pe de altă parte, prescrierea unui anxiolitic sau antidepresiv fără conştientizarea apariţiei unor noi paramentri în câmpul terapeutic poate duce la distorsiuni importante ale interacţiunilor dintre psihoterapeut şi pacient. Este important ca medicamentele să nu fie administrate pacienţilor ca substitut al unei relaţii terapeutice.

Medicamentele au un efect favorabil asupra majorităţii simptomelor, dar nu îmbunătăţesc şi nu corectează deficitele şi experienţele negative din viaţa pacientului. Cu cât este mai imatur şi mai dependent, cu atât pacientul va concepe medicaţia ca pe simbolul unui cadou psihologic. El se va aştepta şi în cadrul psihoterapiei ca terapeutul să îi dea ceva special care să-i ofere creşterea stimei de sine, putere, maturitate şi independenţă. În acest caz pacientului trebuie să i se explice faptul că, deşi poate ajunge să dobândească aceste calităţi pe care şi le doreşte, o poate face doar implicându-se activ în terapie, prin propriile forţe, iar medicaţia îi va facilita acest demers.

Psihoterapia poate avea un efect favorabil asupra complianţei la tratamentul medicamentos, conducând la obţinerea unui răspuns mai rapid, la diminuarea riscului de recădere şi, în final, la o mai bună funcţionare psiho-socială. Pentru a obţine aceste beneficii, psihiatrul trebuie să analizeze, împreună cu pacientul, experienţele acestuia legate de tratamentele medicamentoase şi eventualele psihoterapii anterioare. Astfel, psihiatrul va putea înţelege mai bine poziţia pacientului faţă de medicaţie şi va încerca să amelioreze aderenţa la tratament.

Toţi pacienţii trebuie să fie informaţi pe larg despre efectele terapeutice şi secundare ale oricărui agent farmacologic pe care îl primesc, deşi în privinţa pacienţilor psihotici această discuţie trebuie uneori să aştepte până când episodul acut este controlat farmacologic.

Din perspectivă psihodinamică, noţiunile de transfer, contratransfer, rezistenţă şi alianţă terapeutică sunt la fel de importante atunci când se prescrie un tratament medicamentos ca atunci când se conduce o psihoterapie. Un transfer pozitiv şi o alianţă terapeutică pot avea o influenţă benefică asupra aderenţei la tratament. Trebuie amintit însă că prescrierea tratamentului medicamentos este expusă, ca orice altă intervenţie terapeutică, la contaminarea prin contratransfer, iar o manifestare comună a contratransferului negativ este prescrierea excesivă.

În cazul în care există doi terapeuţi: unul care asigură demersul psihoterapeutic şi altul care conduce tratamentul medicamentos, este important să existe o bună comunicare şi colaborare între aceştia, precum şi cu pacientul.

Beneficiile combinării psihoterapiei cu tratamentul medicamentos sunt susţinute de numeroase studii.

Se poate concluziona că principalele beneficii ale combinării psihoterapiei cu medicaţia constau în ameliorarea complianţei şi asigurarea unei îngrijiri complexe şi deci mai eficiente a pacientului.

Cercetarea în psihoterapia psihodinamică

Orice psihiatru şi orice terapeut trebuie să aibă suficiente noţiuni legate de cercetare pentru a putea fi un bun clinician, astfel încât să-şi adapteze demersul terapeutic la cunoştinţele actuale şi, eventual, pentru a putea pregăti alţi terapeuţi.

În ciuda faptului că mulţi practicieni consideră că cercetarea în domeniul psihoterapiei este dificilă, există numeroase argumente în favoarea acesteia. Actualmente în psihiatrie se discută de abordarea bazată pe evidenţe, adică determinarea valorii unei intervenţii în funcţie de impactul acesteia asupra individului respectiv. Orice tratament este eficient pentru o anumită proporţie de pacienţi, în general 60-70%. Totodată nu trebuie uitat că o terapie este bună pentru un individ în măsura în care acesta se simte bine, indiferent de ce indică dovezile.

Abordarea bazată pe evidenţe are avantajul de a fi credibilă, însă există şi riscul unor discrepanţe între eficacitate şi eficienţă. Eficacitatea este testată în cadrul unui protocol strict, care încearcă să controleze majoritatea factorilor care ar putea interveni, astfel încât să faciliteze tragerea concluziilor referitoare la cauza care a determinat schimbarea. În acest mod, principala variabilă rămâne intervenţia în sine şi deci schimbarea va putea fi corelată cu aceasta. Din păcate, acest principiu face ca rezultatele să nu poată fi cu uşurinţă replicate în condiţiile reale, din practica de zi cu zi. Constatarea respectivă este valabilă în studiul oricărei intervenţii terapeutice, nu doar al psihoterapiei. Cercetătorii au propus studii de eficienţă, care încearcă să evalueze rezultatele obţinute de psihoterapie în situaţiile clinice apropiate de realitatea clinică.

Studiile randomizate sunt considerate „gold standard" pentru a demonstra că un tratament este eficient, aceasta aplicându-se nu doar cercetării în domeniul psihoterapiei, ci şi întregului domeniu medical. Abordarea se reflectă în criteriile propuse de Comitetul pentru Promovarea şi Diseminarea Procedurilor Psihologice din cadrul Asociaţiei Americane de Psihologie pentru definirea tratamentelor care au suport empiric. Conform acestor criterii, suportul empiric pentru diferitele metode psihoterapeutice nu poate fi oferit decât de studiile randomizate, în care un tip de terapie se compară cu o listă de aşteptare sau cu o altă terapie recunoscută. Pentru a facilita evaluarea, este obligatorie utilizarea manualelor de terapie.

Printre problemele metodologice merită amintit că un tratament *placebo* în cazul psihoterapiei nu poate fi realizat, întrucât o relaţie dintre două persoane nu poate fi lipsită de orice efect. Din acest motiv se recurge, în general, la comparaţia dintre terapia aplicată şi tratamentul uzual sau o altă terapie. Majoritatea studiilor randomizate se referă la psihoterapiile de scurtă durată, deşi au fost efectuate şi unele studii randomizate, de lungă durată, la pacienţii cu tulburări de personalitate.

O altă modalitate de cercetare, axată în special asupra terapiilor de lungă durată, o constituie studiile naturalistice, fără grup de control, pe cohorte de pacienţi care urmează o anume formă de psihoterapie. Dacă numărul pacienţilor este suficient de mare, concluziile referitoare la valoarea terapiei pot fi valoroase.

Eficienţa psihoterapiei psihodinamice ilustrată de meta-analize

Meta-analizele prelucrează date din studii diferite şi au avantajul că permit calcularea efectului de mărime (*size effect*). Calitatea unei meta-analize depinde însă de selecţia studiilor care sunt incluse, precum şi de modul de prelucrare a datelor.

Crits-Cristoph (1992) realizează o meta-analiză riguroasă asupra psihoterapiei psihodinamice de scurtă durată şi demonstrează că aceasta are efecte pozitive

considerabile, în comparaţie cu lista de aşteptare şi este la fel de eficientă ca alte terapii, cum ar fi: terapia cognitiv-comportamentală sau tratamentul farmacologic. Crits-Cristoph ia în consideraţie doar studiile care îndeplinesc anumite criterii de includere (utilizarea manualelor de terapie, recurgerea la terapeuţi experimentaţi etc.), fapt care conferă o mai mare valoare analizei efectuate. Rezultatele au fost confirmate şi de alte meta-analize.

Leichsenring şi colaboratorii (2004) efectuează o amplă meta-ananliză a eficienţei psihoterapiei psihodinamice scurte în diferite tulburări psihice. Ei evaluează rezultatele obţinute în privinţa problemelor ţintite în terapie, simptomelor psihiatrice generale şi funcţionării sociale. Autorii analizează studiile efectuate între anii 1970 şi 2004, aplicând criterii stricte de includere: studii randomizate, tratament efectuat riguros, utilizarea manualelor pentru terapie, implicarea unor terapeuţi experimentaţi, includerea de pacienţi cu afecţuni clare, diagnostice fiabile şi valide. Doar 17 studii au întrunit aceste condiţii. Psihoterapia psihodinamică scurtă a fost definită clar, ea cuprinzând în medie, 16 până la 30 de şedinţe, efectuate faţă în faţă, cu o frecvenţă a şedinţelor de una sau două pe săptămână. Tehnicile aplicate constituie elaborări şi adaptări ale principiilor generale ale psihoterapiei psihodinamice. Tulburările abordate prin psihoterapie psihodinamică scurtă, din cadrul meta-analizei, au fost: depresia (majoră, postpartum), tulburările anxioase (tulburarea de stres post-traumatic, fobia socială), tulburările de comportament alimentar (bulimia nervosa, anorexia nervoasă), tulburări legate de consumul de substanţe (cocaină, opiacee), tulburări somatoforme, tulburări de personalitate (grupa B şi C).

Analiza efectuată de Leichsenring şi colaboratorii săi a arătat că psihoterapia psihodinamică scurtă a avut efecte semnificative asupra problemelor-ţintă, dar şi a simptomelor psihiatrice, precum şi a funcţionării sociale. Mărimea efectului a depăşit-o semnificativ pe cea observată la subiecţii control, de pe lista de aşteptare. Totodată nu s-au constatat diferenţe între psihoterapia psihodinamică şi alte forme de psihoterapie (cognitiv-comportamentală, suportivă). Ceea ce este extrem de important este faptul că mărimea efectelor obţinute a fost stabilă şi a crescut la vizita de urmărire, care a avut loc după aproximativ un an. În concluzie, această meta-analiză a demonstrat că psihoterapia psihodinamică scurtă este un tratament eficient în tulburările psihice şi duce la rezultate stabile în timp.

Având în vedere că psihoterapia scurtă este totuşi relativ heterogenă, aşa cum s-a discutat şi mai sus, sunt necesare studii suplimentare atât pentru a dovedi eficienţa în tulburări psihiatrice specifice, cât şi pentru a identifica „ingredientele active", adică elementele care răspund de efectul produs.

Eficienţa psihoterapiei de orientare psihodinamică în diferite tulburări psihiatrice

Există numeroase studii ale eficienţei psihoterapiei psihodinamice în diferite afecţiuni psihiatrice, cum ar fi: depresia, tulburările anxioase, tulburările de comportament alimentar, tulburările de personalitate. În ceea ce priveşte depresia, dovezile se

referă mai ales la faza acută a acesteia şi au în vedere în special psihoterapia psihodinamică scurtă.

S-a demonstrat că pacienţii depresivi trataţi prin psihoterapie dinamică scurtă sau terapie cognitiv-comportamentală au ameliorări la fel de eficiente şi rapide. Se recomandă un număr mai mare de şedinţe în cazul depresiei severe. Într-un studiu randomizat, în care se compară pacienţii cu depresie trataţi cu psihoterapie psihodinamică scurtă şi respectiv cu un tratament uzual. S-a constatat că cei trataţi cu psihoterapie au prezentat o mai mare ameliorare a funcţionării sociale şi a suferinţei psihologice la o distanţă de 6 luni. Costul adiţional al psihoterapiei este compensat de reducerea altor costuri, cum ar fi cele legate de funcţionarea socială.

O meta-analiză realizată de Leichsenring (2001), privind eficienţa psihoterapiei psihodinamice şi cea a terapiei cognitiv-comportamentale în tratamentul depresiei, confirmă că ambele abordări au o eficienţă similară în patologia respectivă.

Într-un studiu recent, Knekt şi colab. (2008) cercetează eficienţa psihoterapiei psihodinamice de lungă durată în comparaţie cu cea de scurtă durată precum şi cu terapia axată pe identificarea de soluţii. Studiul a fost randomizat, având o durată de 3 ani şi a inclus 326 de pacienţi cu tulburări depresive sau anxioase. Evaluările au fost riguroase, fiind efectuate cu ajutorul scalelor şi chestionarelor pentru depresie şi anxietate. Deşi psihoterapiile mai scurte au condus la rezultate mai rapide, aşa cum era de aşteptat, psihoterapia dinamică de lungă durată s-a dovedit a fi superioară, la evaluarea efectuată după 3 ani.

Dintre tulburările anxietăţii cele mai studiate au fost tulburarea de panică şi tulburarea anxioasă generalizată. Lewis şi colaboratorii (2008) efectuează o amplă trecere în revistă asupra eficienţei psihoterapiei psihodinamice de scurtă durată, luând în consideraţie studii efectuate între 1996 şi 2006. Autorii au identificat 18 studii care au îndeplinit criterii metodologice riguroase şi au ajuns la concluzia că acest tip de psihoterapie este eficient în depresie, dar şi în tulburările anxioase şi în special în tulburarea anxioasă generalizată şi tulburarea de panică. Rezultate similare au fost obţinute şi de alţi autori, ceea ce confirmă eficienţa psihoterapiei psihodinamice de scurtă durată în tulburările de anxietate. Alte studii aduc dovezi în sprijinul eficienţei psihoterapiei psihodinamice în tulburarea de panică şi o recomandă în special când aceasta se asociază cu tulburări de personalitate.

Tulburările de personalitate se pretează la abordarea psihoterapeutică în general, având în vedere că se urmăreşte nu doar o ameliorare a unor posibile simptome, ci şi a modalităţilor de relaţionare şi funcţionare.

Leichsenring şi Leibing (2003) efectuează o meta-analiză a eficienţei psihoterapiei în tratamentul tulburărilor de personalitate, luând în studiu pacienţi trataţi cu terapie psihodinamică şi respectiv cognitiv-comportamentală. Ei au prelucrat date provenite din studii derulate între anii 1974 şi 2001. Au fost selectate studiile care au respectat anumite norme metodologice. Autorii au inclus studii care au folosit metode standardizate pentru diagnosticarea tulburărilor de personalitate şi au aplicat instrumente fiabile şi valide pentru evaluarea rezultatelor. Datele studiilor incluse au

fost raportate astfel încât să se poată calcula mărimea efectului sau să se poată evalua rata ameliorării. De remarcat că majoritatea studiilor erau randomizate. În final au fost incluse 14 studii de psihoterapie psihodinamică şi 11 de terapie cognitiv-comportamentală, numărul pacienţilor trataţi cu psihoterapie psihodinamică fiind de 417, iar al celor care au beneficiat de terapie cognitiv-comportamentală, de 231. Mulţi dintre pacienţii cuprinşi în aceste studii prezentau şi alte tulburări psihiatrice, cum ar fi depresia. Autorii au ajuns la concluzia că există dovezi clare că ambele tipuri de psihoterapie sunt eficiente în tratamentul tulburărilor de personalitate. Psihoterapia psihodinamică s-a dovedit astfel eficientă, cu un efect de mărime semnificativ, atât la auto-evaluare cât şi la hetero-evaluare, iar efectele sunt de lungă durată, fapt deosebit de important în tulburările de personalitate.

Psihoterapia psihodinamică de scurtă durată este eficientă în abordarea tulburărilor de personalitate. Totuşi, studiile privind psihoterapia tulburărilor de personalitate indică o ameliorare mai semnificativă în cazul terapiilor de mai lungă durată. Rezultate similare s-au observat la pacienţii depresivi cu sau fără o tulburare de personalitate.

O altă patologie studiată din perspectiva eficienţei psihoterapiei de orientare psihodinamică se referă la tulburările de comportament alimentar (anorexia, bulimia), însă dovezile în acest sens sunt mult mai limitate.

Eficienţa psihoterapiei de orientare psihodinamică în combinaţie cu tratamentul farmacologic

În practica psihiatrică o abordare frecventă şi mai ales eficientă este cea a terapiei combinate, adică a îmbinării dintre psihoterapie şi farmacoterapie. Această abordare s-a bucurat şi ea de atenţia cercetătorilor. Astfel, de Jonghe şi colaboratorii (2001) compară eficienţa terapiei combinate (psihoterapie psihodinamică scurtă alături de antidepresive) cu cea a simplei terapii antidepresive, la pacienţi cu depresie. Autorii remarcă, în primul rând, o rată de 40% de renunţare (*drop-out*) la cei trataţi doar cu antidepresive, faţă de un procent de doar 22 la cei care au beneficiat de terapie combinată. S-a constatat, de asemenea, că remisiunea este mai rapidă la cei cu terapie combinată. În concluzie, terapia combinată s-a dovedit a fi mai eficientă.

Într-un studiu randomizat privind eficienţa psihoterapiei psihodinamice combinată cu tratamentul cu clomipramină *versus* simplul tratament cu clomipramină, la pacienţi cu depresie majoră, s-au observat ameliorări marcate în ambele grupuri. De remarcat că în cazul terapiei combinate s-au înregistrat mai puţine eşecuri terapeutice, o mai bună adaptare funcţională globală, o rată mai redusă a spitalizării, mai puţin absenteism, precum şi reducerea spitalizării. Toate acestea duc la economisirea unor sume substanţiale, care depăşesc semnificativ costul psihoterapiei. În concluzie, combinarea cu psihoterapie psihodinamică este cost-eficientă.

În alt studiu randomizat s-a evaluat eficienţa combinării psihoterapiei psihodinamice scurte cu tratamentul medicamentos (clomipramină) la pacienţii cu tulbu-

rare de panică. Studiul a avut o durată de 9 luni, fiind urmat de vizite de urmărire la 6, 12 şi 18 luni de la începerea tratamentului. Deşi toţi pacienţii au prezentat ameliorarea simptomatologiei anxioase, rata recăderii a fost mare în grupul pacienţilor trataţi doar cu clomipramină. Astfel, adăugarea psihoterapiei psihodinamice scurte s-a dovedit că poate reduce semnificativ riscul recăderii la pacienţii cu tulburarea de panică.

Se poate concluziona că psihoterapiile de orientare psihodinamică şi în special cele de scurtă durată constituie o abordare eficace în tulburările psihiatrice şi, ceea ce este foarte important, conduc la rezultate stabile în timp. Cercetările viitoare ar trebui să se orienteze spre identificarea aşa-numitelor „ingrediente active" din cadrul psihoterapiilor, spre evaluarea cost-eficienţei acestora, precum şi spre legătura dintre dovezile aduse de studiile controlate şi realitatea clinică.

Psihoterapia suportivă

Psihoterapia suportivă este o abordare care include concepte din psihoterapia psihodinamică şi din cea cognitiv-comportamentală. Psihoterapia suportivă are o largă aplicabilitate. Ea foloseşte metode directe pentru ameliorarea simptomelor, pentru a menţine, reinstaura sau ameliora auto-stima, funcţionarea Eu-lui şi capacităţile de adaptare.

În cadrul abordării suportive, terapeutul are o atitudine empatică, de acceptare şi este preocupat să menţină o cât mai bună alianţă terapeutică.

Psihoterapia suportivă prevede maximum două şedinţe pe săptămână şi de obicei are loc o dată pe săptămână sau chiar mai rar, de exemplu o dată pe lună. Terapiile suportive sunt mai flexibile. Astfel, anumiţi pacienţi care necesită mai multe contacte de tip suportiv cu terapeutul, se simt mai bine cu două şedinţe de 25 de minute într-o săptămână, decât cu o singură şedinţă de 50 de minute.

Obiectivele psihoterapiei suportive depind în principal de problematica pacientului: diagnostic, severitate, resurse personale, context social. În primul rând psihoterapia încearcă să îl ajute pe pacient să îşi recapete posibilitatea de adaptare la factorii stresanţi din viaţa sa. Totodată, în cadrul terapiei se pune accent pe întărirea mecanismelor de apărare adaptative şi dacă este posibil, se încearcă descurajarea celor care sunt maladaptative, pentru a facilita capacitatea pacientului de a se adapta şi de a face faţă stresului zilnic. Acest scop implică deseori întoarcerea unui pacient la un nivel anterior de funcţionare, care a fost compromis de o criză.

Pacientul trebuie să devină cât mai conştient atât de propriile limite, cât şi de cele ale intervenţiei terapeutice, adică să distingă între ceea ce este posibil şi ceea ce nu este posibil. Un loc important îl ocupă încercarea de a creşte auto-stima pacientului.

În cazul în care este posibil, se recomandă un transfer (parţial) al surselor de susţinere dinspre terapeut către membrii familiei sau prieteni, astfel încât aceştia să poată continua munca celui dintâi.

Psihoterapia suportivă este recomandată în special pacienţilor care prezintă probleme emoţionale (o criză existenţială), cognitive (de exemplu disfuncţie cognitivă de natură organică), relaţionale şi comportamentale severe. Aceşti pacienţi au permanent nevoie de surse externe de susţinere, fiind extrem de vulnerabili la factorii stresanţi, chiar minori.

Pacienţii cărora li se recomandă psihoterapie suportivă prezintă, de obicei, o mare fragilitate a Eu-lui, o slabă toleranţă la frustrare şi la anxietate, scăderea capacităţii de testare a realităţii, un slab control asupra impulsurilor.

Se recomandă, de asemenea, celor care au relaţii instabile (relaţii de obiect alterate), celor care nu au capacitatea de introspecţie, nu au o gândire orientată psihologic şi nu îşi doresc să înţeleagă propria funcţionare psihică, celor care nu au resurse materiale care să le permită alte tipuri de terapie, celor care îşi doresc doar o ameliorare a simptomelor, fără să fie mai implicaţi în iniţierea unor schimbări în gândire, trăiri sau comportament.

Psihoterapia suportivă poate fi indicată pentru persoane care sunt în mijlocul unei crize existenţiale (divorţ, deces) sau care sunt afectate de o catastrofă. Uneori, după o terapie suportivă, aceşti pacienţi se pot orienta către o altfel de psihoterapie.

Printre diagnosticele care se pretează la o astfel de abordare se numără:

– schizofrenia şi alte tulburări psihotice;

– tulburările de dispoziţie: tulburarea depresivă majoră, tulburarea bipolară, ciclotimia, distimia;

– tulburările de anxietate severe, cu evoluţie îndelungată;

– tulburările somatoforme;

– tulburările de adaptare;

– tulburările severe de personalitate de tip paranoid, schizoid, schizotipal, *borderline*, narcisic, histrionic, dependent.

Terapia suportivă are un rol important în contextul dezvoltării psihiatriei comunitare şi trebuie să fie cunoscută de orice clinician.

În loc de concluzie se poate da un citat din Otto Kernberg: „Terapia suportivă începe acolo unde se termină eficienţa bunului simţ".

Intervenţia în criză

Acest tip de intervenţie se adresează, în principal, persoanelor stabile, care au avut de-a lungul timpului o bună capacitate de adaptare şi care se confruntă cu o criză majoră. Intervenţia în criză începe cu o rapidă evaluare a serviciilor necesare persoanei sau familiei în criză şi asigurarea acestor servicii. Intervenţia va fi de scurtă durată, centrată pe obiectivele imediate, iar abordarea va fi flexibilă.

Principalul scop al terapiei este de a restabili un echilibru prin: reducerea suferinţei subiective, prin oferirea unor strategii de adaptare eficiente şi prin facilitarea

întoarcerii la nivelul anterior de funcţionare. Dacă este posibil, se poate fixa drept obiectiv suplimentar, însuşirea de noi abilităţi de adaptare pentru eventuale situaţii stresante viitoare. Cu alte cuvinte, criza poate fi folosită pentru ca persoana să-şi amelioreze capacitatea de adaptare.

Indicaţiile intervenţiei în criză sunt legate de situaţia stresantă care generează criza. Factorii stresanţi includ: o pierdere, o schimbare, probleme legate de relaţiile interpersonale sau de luarea unei decizii. Pierderile se pot referi la pierderea unei persoane apropiate prin deces sau separare, la pierderea unei funcţii sau unui organ (de exemplu paralizie sau amputaţie), la pierderi materiale sau la pierderea autostimei.

Schimbările reprezintă confruntarea cu o situaţie nouă, deseori legate de o schimbare de rol în sfera profesiei sau a familiei, cum ar fi schimbarea statutului marital sau asumarea rolului de părinte.

În cazul unor probleme relaţionale extrem de perturbate, se poate ajunge la un grad ridicat de stres şi există riscul unor acte de auto-agresivitate. Crizele interpersonale sunt frecvent asociate cu apariţia depresiei.

Luarea anumitor decizii poate fi uneori dificilă şi generatoare de stres, iar persoana în cauză consideră că este practic imposibil să aleagă între alternativele existente. Astfel de situaţii pot fi întâlnite atunci când o persoană nu se poate hotărî dacă să rămână într-o relaţie veche dar problematică sau dacă să plece şi să se angajeze într-o altă relaţie.

Criza este ea însăşi limitată în timp, iar intervenţia, la rândul său este de scurtă durată, mai important fiind aspectul imediat al ajutorului oferit.

Psihoterapia familială

Psihoterapia familială include mai multe orientări, printre cele mai importante fiind: psihodinamică, cognitiv-comportamentală, sistemică, experienţială, structurală. Există însă anumite elemente comune. Abordarea reprezintă un model centrat pe familie, cu o orientare bio-psiho-socială, care ia în consideraţie atât dinamica proceselor, cât şi multitudinea de influenţe. Se evaluează, de asemenea, evoluţia şi dezvoltarea familiei şi din persepectivă multigenerațională.

Abordările sistemice se adresează problemelor individuale şi funcţionării în cadrul familiei, ţinând cont de contextul socio-cultural. Se încearcă înţelegerea contextului care produce şi menţine simptomul şi consecutiv posibilităţile de modificare a situaţiei respective. Pentru a putea efectua aceste demersuri este necesară o evaluare a resurselor, a punctelor tari, a vulnerabilităţilor, a disfuncţiilor şi a potenţialelor riscuri. Evaluarea implică un istoric al modelelor de relaţionare, al momentelor de criză, al evenimentelor importante, precum şi înţelegerea sistemelor de valori, al modalităţilor de organizare şi comunicare. Pentru a putea aborda familia, terapeutul

trebuie să cunoască, pe cât posibil, scopurile şi potenţialul fiecărui membru al acesteia şi mai ales resursele relaţionale care pot fi utilizate pentru rezolvarea problemelor şi obţinerea unui echilibru.

În cazul unor probleme mai bine delimitate, terapia familială de scurtă durată şi-a dovedit eficienţa. Printre astfel de situaţii se numără: probleme de comportament, conflicte, o etapă de viaţă sau apariţia unei situaţii traumatizante, cum ar fi o boală severă, cronică. Anumite familii pot recurge în mod periodic la consultaţii sau la o terapie de scurtă durată, atunci când apar astfel de situaţii dificile.

Psihoterapia familială, spre deosebire de cea individuală, care tratează doar simptomul, poate mai degrabă să abordeze cel puţin unele din cauzele acestuia, întrucât se adresează întregului sistem şi relaţiilor complexe dintre membrii familiei.

Uneori terapia familială se poate centra, în anumite momente, pe problemele cele mai importante şi pe membrii cei mai implicaţi în acestea, pentru a încerca o abordare şi o rezolvare cât mai rapidă.

Indicaţiile psihoterapiei familiale sunt mai dificil de sistematizat, întrucât avem de-a face cu o modalitate de tratament care include orientări diferite.

Se recomandă o terapie familială atunci când problema clinică manifestă este legată explicit de aceasta, adică atunci când disfuncţia familială este evidentă. Astfel de situaţii sunt întâlnite în cazul unor conflicte importante (între parteneri sau între părinţi şi un adolescent), care afectează viaţa întregii familii. În anumite cazuri unul dintre membrii familiei atrage, prin simptomatologie, atenţia asupra unei funcţionări deficitare, cum ar fi o tulburare de comportament alimentar la o adolescentă. Există situaţii în care mai mulţi membri au comportamente care provoacă probleme importante, cum ar fi dependenţa de droguri, tulburările de personalitate. Terapia familială este indicată şi poate avea mai multe şanse decât centrarea pe problemele fiecărui membru în parte.

O altă indicaţie o constituie un eveniment psihotraumatizant care duce la disfuncţie familială: deces, boli severe, probleme financiare majore, plecarea neaşteptată a unui copil etc. Terapia se va centra pe restabilirea echilibrului.

Stresul cronic poate conduce, de asemenea, la disfuncţii familiale, ca în cazul bolilor severe cronice somatice sau psihice. Atunci când un membru al familiei este diagnosticat cu o tulburare psihică severă sau cronică, consecinţele se răsfrâng asupra întregii familii. Printre diagnosticele cele mai întâlnite în astfel de situaţii se numără schizofrenia, depresia, agorafobia, tulburarea obsesiv-compulsivă. Terapia, în astfel de cazuri, implică şi o componentă explicativă şi educativă, pentru ca cei implicaţi să poată înţelege cu ce se confruntă. În faţa bolii psihiatrice, familiile se pot simţi ameninţate şi proiectează asupra psihiatrului sentimentul de eşec al pacientului şi al lor. Unele familii, care tind să nege toate problemele, vor distorsiona şi vor prezenta lucrurile într-o lumină mai pozitivă decât este în realitate, mergând până la a nega existenţa unei afecţiuni psihice la vreun membru al familiei, de teamă că ar putea fi dezvăluite anumite lucruri intime.

Studiile efectuate au confirmat valoarea şi importanţa psihoeducaţiei în cadrul terapiei familiale, în special în cazul familiilor pacienţilor cu boli psihice severe. Astfel, se scade cu aproximativ 50% rata recăderilor, cu o ameliorare marcată a funcţionării. Aceste efecte sunt calculate în afara celor datorate tratamentului medicamentos.

La pacienţii cu schizofrenie, implicarea emoţională excesivă a familiei şi atitudinea extrem de critică din partea acesteia, constituie factori de risc pentru recădere. Aceste atitudini au fost denumite emoţie exprimată (EE) şi au constituit subiectul a numeroase studii, care au confirmat rolul lor în evoluţia schizofreniei şi în interacţiunile familiale ale acestor pacienţi. Emoţia exprimată este unul dintre subiectele cele mai importante abordate de către terapia familială, alături de stigmatizare.

În concluzie, psihoterapia familială constituie o abordare valoroasă atât pentru pacienţii cu tulburări psihice severe cât şi pentru familiile acestora.

Psihoterapia de grup

Psihoterapiile de grup, asemenea celor familiale, cuprind o serie de orientări, printre care se numără cea psihodinamică, interpersonală şi cognitiv-comportamentală. Ele pot include pacienţi internaţi sau urmăriţi în ambulator. Deşi există şi terapii cu durată mai lungă, de cele mai multe ori se fixează un număr de aproximativ 16 şedinţe. Întâlnirile sunt săptămânale şi au ca durată medie o oră şi jumătate.

Psihoterapia de grup, ca ansamblu, este considerată o modalitate de tratament eficientă atât în privinţa rezultatelor cât şi a costului.

Rezultatele studiilor efectuate confirmă faptul că psihoterapiile de grup sunt eficiente în patologia nevrotică, psihosomatică, a tulburărilor de comportament alimentar, a tulburărilor legate de consumul de substanţe, a tulburărilor de personalitate de tip *borderline*. Un grup aparte îl reprezintă pacienţii cu durere cronică, abordarea fiind de orientare cognitiv-comportamentală.

Pentru a indica o psihoterapie de grup, se efectuează o evaluare iniţială, care să evidenţieze motivaţia pacientului, capacitatea acestuia de a discuta despre sine, antecedentele sale referitoare la interacţiunile de grup. Astfel, este recomandabil ca un pacient să aibă o bună motivaţie, să se poată implica emoţional, să aibă experienţe pozitive legate de interacţiunile cu diferite grupuri, de-a lungul timpului, să aibă suficient interes în explorarea propriilor probleme, dar şi ale celorlalţi, să aibă o oarecare capacitate de empatie, de înţelegere a nevoilor şi problemelor grupului.

Din cele expuse rezultă faptul că nu se indică o psihoterapie de grup în cazul pacienţilor cu risc mare de heteroagresivitate, autoagresivitate sau care prezintă un episod psihotic acut. De asemenea, persoanele cu dificultăţi mari în ceea ce priveşte intimitatea, încrederea în ceilalţi, discutarea propriilor probleme nu pot beneficia de o psihoterapie de grup, decât, eventual, după o psihoterapie individuală. Din perspec-

tiva unui diagnostic, nu se recomandă psihoterapie de grup pacienţilor cu: depresie severă, schizofrenie în faza acută, tulburări severe de personalitate de tip paranoid, schizotipal, antisocial, narcisic. Aceşti pacienţi pot fi abordaţi după ameliorarea simptomatologiei, dacă sunt motivaţi.

Printre factorii terapeutici se numără: coeziunea grupului, acceptarea celorlalţi membri şi sentimentul de apartenenţă, posibilitatea de a învăţa din interacţiunea cu ceilalţi, capacitatea de a se înţelege pe sine, altruismul, ventilarea sentimentelor precum furia, anxietatea, durerea, culpabilitatea. În cadrul grupului există o serie de norme care trebuie respectate: sinceritatea, respectul, responsabilitatea, depunerea unui efort în cadrul grupului, aplicarea noţiunilor şi abilităţilor astfel dobândite în afara grupului.

Într-o psihoterapie de grup se aşteaptă ca pacientul să relateze spontan, cu sinceritate, despre problemele sale, să rămână până la sfârşitul şedinţei şi al psihoterapiei, să respecte principiul confidenţialităţii.

Terapeutul este responsabil pentru selecţia şi pregătirea pacienţilor, respectarea normelor grupului de către toţi participanţii, disponibilitatea pentru fiecare pacient, comunicarea cu şi dintre membrii grupului. În cazul în care pacienţii urmează un tratament medicamentos, acesta este prescris şi discutat în şedinţe individuale.

ASPECTE ETICE ALE PSIHOTERAPIEI

Psihoterapia, ca şi medicina, impune ca practicienii să servească interesele pacientului cât mai bine cu putinţă, respectând o serie de principii.

Unul dintre principiile de bază se referă la efortul psihoterapeutului de a oferi un ajutor calificat, de bună calitate, care să conducă la binele pacientului. Un accent deosebit se pune pe respectarea autonomiei pacientului, care se concretizează prin obţinerea consimţământului informat. Particularitatea constă în faptul că atunci când se oferă informaţii referitoare la rezultatele aşteptate, în psihoterapie este mai greu de prevăzut cum vor evolua lucrurile decât în cazul unui tratament standard. Principiul hipocratic, *primum non nocere*, se aplică, evident şi în cazul psihoterapiei.

Confidenţialitatea este un principiu extrem de important în psihoterapie, întrucât este strâns legat de relaţia terapeutică, de a cărei calitate depind, în mare măsură, rezultatele obţinute.

Există, de asemenea, o serie de reguli care trebuie respectate şi a căror încălcare duce la eşecul demersului terapeutic, afectează pacientul şi evident implică renumele şi integritatea terapeutului. Astfel, terapeutul nu trebuie să folosească informaţii aflate de la pacient în scopuri proprii, să stabilească întâlniri cu pacientul în afara şedinţelor de terapie, să încerce să manipuleze pacientul, cum ar fi să-i influenţeze orientarea religioasă. Terapeutul nu trebuie să accepte daruri sau donaţii din partea pacientului sau alte servicii (de exemplu, pacientul se oferă să redecoreze cabinetul).

În cadrul terapiei nu se acceptă contactul fizic, în afara cazurilor în care terapeutul dă mâna cu pacientul. Una dintre cele mai grave manipulări şi încălcări ale regulilor se referă la relaţiile sexuale cu pacientul, care sunt interzise atât în timpul terapiei, cât şi după terminarea acesteia, întrucât transferul nu se încheie odată cu terapia.

Educarea şi informarea cu privire la limitele care trebuie respectate în cadrul unei terapii constituie o latură extrem de importantă în formarea oricărui psihoterapeut. Limitele nu pot fi învăţate doar ca nişte reguli, ci trebuie înţelese şi integrate în gândirea clinică.

REABILITAREA PSIHO-SOCIALĂ (TERAPII DE INTEGRARE)*

Atât existenţa normală, cât şi cea patologică nu pot fi concepute izolat, în absenţa mediului care le înglobează şi care contribuie la structurarea lor. Reabilitarea urmăreşte combaterea efectelor directe sau restante ale bolii psihice prin utilizarea mediului social, a relaţiilor existente în grupurile mici, care pot restructura personalitatea şi optimiza comunicarea. Pentru aceasta, este necesară stimularea complexă a părţilor restante ale personalităţii, pentru ca acestea să-l ajute pe pacient să se reintegreze şi să funcţioneze în mediul social. Interacţiunea dintre bolnav şi mediul său social facilitează readaptarea, recuperarea capacităţilor sale adaptative.

Astfel, din punct de vedere tehnic, scopul ultim este depăşirea relaţiei medic – bolnav, în care medicul are un rol paternalist şi aceasta să fie inclusă într-o sferă mai largă de relaţii sociale, în care distincţia netă între medic şi bolnav trebuie să se piardă.

Mijloacele reabilitării psiho-sociale: ergoterapia, terapia ocupaţională, socioterapia prin intermediul comunităţii terapeutice, melo-terapia, art-terapia.

Terapia ocupaţională*

Constă în evaluarea resurselor restante de reabilitare şi stimularea lor terapeutică, la pacienţi cu dizabilităţi fizice, psihologice sau de dezvoltare a personalităţii, prin prescrierea unor activităţi cu scop şi obiective bine definite. Aceste activităţi urmăresc dezvoltarea şi menţinerea abilităţilor adaptative, a capacităţilor de ameliorare a performanţelor pacienţilor care să-i ajute pe aceştia să atingă niveluri optime de funcţionare în domenii diverse ale existenţei psihice fireşti (auto-îngrijirea, socializarea, activităţile utile, chiar lucrative, petrecerea timpului liber). Deci, activităţile ocupaţionale sunt concepute în scopul testării posibilităţilor restante ale unui individ

* Paragraf redactat de D. Prelipceanu.

care a trecut printr-un episod dezabilitant, care a lăsat un handicap (fizic, psihologic, psiho-social). În psihiatrie, modelul cel mai elocvent al dezabilitării, incapacităţii este cel al schizofreniei evolutive, cronice, reziduale, când vorbim despre *handicapul secundar* (sindromul deficitar, *social break-down syndrome*). Acesta este constituit de *handicapul primar*, consecinţă directă a bolii şi de erodarea capacităţii de a îndeplini roluri sociale, prin evoluţia cronică a bolii, cu declinul secundar existenţial şi de integrare socială. Handicapul primar constă în consecinţele imediate ale procesului schizofren, exprimate clinic, după remisiunea episoadelor acute prin pierderea/tocirea supleţii afectiv-emoţionale, deteriorarea cognitivă, defectul rezidual psihotic, autism, sechele psihologice, emoţionale, volitive în care pot fi implicate şi efectele la distanţă ale medicaţiei neuroleptice clasice. Handicapul secundar plăteşte, de asemenea, un tribut instituţionalizării/internării repetate, de lungă durată. Terapia ocupaţională reprezintă o abordare de bază a reabilitării şi urmăreşte un plan terapeutic individualizat, pe care echipa terapeutică (psihiatru, asistentă specializată, psiholog, lucrător social, terapeut ocupaţional specializat) îl elaborează pentru un bolnav anume. Rezultă un nivel considerabil de specificitate a obiectivelor şi scopurilor (performanţe în domeniul motor, perceptual-cognitiv, senzorial-integrativ, psihologic, social-interpersonal), precum şi al metodelor (în psihiatrie, metodele ţintesc anumite grupe de vârstă, ca de exemplu copii, adolescenţi, adulţi, bătrâni, sau grupe nosologice ca de exemplu schizofrenia, boala bipolară, anorexia, boala Alzheimer). Metodele sunt de asemenea specializate (psiho-educaţie, jocuri de rol, art-terapia, meloterapia, activităţi gospodăreşti, petrecerea timpului liber, meşteşuguri etc.) şi adecuate acestor grupe şi se desfăşoară într-o multitudine de tipuri de unităţi (comunitare, rezidenţiale, cu spitalizare parţială în centre de zi, de noapte, case protejate, comunităţi terapeutice). Aceste activităţi sunt exerciţii terapeutice, adaptate aptitudinilor şi preferinţelor pacientului, care urmăresc ameliorarea capacităţilor de funcţionare şi readaptare la o existenţă cât mai apropiată de nivelul de funcţionare anterior îmbolnăvirii. Acest proces în ansamblul său reprezintă, în psihiatrie, terapiile de reabilitare psiho-socială (de reintegrare).

În cadrul reabilitării, alături de abordarea ocupaţională, se utilizează şi variate psihoterapii individuale sau de grup, unele dintre ele fiind iniţiate chiar precoce, în perioada imediat următoare remisiunii episodului acut psihotic schizofren sau depresiv, sau concomitent cu iniţierea medicaţiei (ca în cazul patologiei anxioase, obsesional-compulsive etc.).

Bibliografie

Bloch S. – Supportive psychotherapy. În: Bloch S. (ed.). *An introduction to the psychotherapies,* Oxford University Press, Oxford, 2006.

Bloch S, Harari E. – Family therapy. În: Gabbard GO, Beck J.S., Holmes J. (eds.). *Oxford textbook of psychotherapy,* Oxford University Press, Oxford, 2008.

Crits-Cristoph P. – The efficacy of brief dynamic psychotherapy: a meta-analysis. *Amer. J. Psychiatry.* 1992; 149: 151-158.

Fonagy P, Target M. – Theoretical models of psychodynamic psychotherapy. În: Gabbard G.O. (ed.) - *Textbook of psychotherapeutic treatments*, American Psychiatric Publ. Inc, Washington DC, 2009.

Freud S. – L'Inconscient. În : *Métapsychologie* (1915), Gallimard, coll. Folio Essais, Paris, 2002.

Freud S. – Le moi et le ça. În : *Essais de psychanalyse* (1923), Petite Bibliothèque Payot, Paris, 1993.

Freud S. – Psychologie du rêve. În: *L'Interprétation des rêves* (1900-1929), Presses Universitaires De France, Paris,1993.

Gabbard G.O. – Techniques of psychodynamic psychotherapy. În: Gabbard GO. (ed.). *Textbook of psychotherapeutic treatments*, American Psychiatric Publishing Inc, Washington DC, 2009.

Gabbard G.O. – Tratamente în psihiatria dinamică. Psihoterapia Individuală În: Dragomir S, Zamfirescu DV. (eds.), trad.: Ladea M. *Tratat de psihiatrie psihodinamică*, Editura Trei, Bucureşti, 2007.

Graham C., Bancroft J. – Crisis intervention. În: Bloch S. (ed.). *An introduction to the psychotherapies*, Oxford, University Press, Oxford, 2006.

De Jonghe F, Kool S., van Aalst G. şi colab. – Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J. Affect. Dis.* 2001; 64: 217 - 229.

Knauss W. – Group psychotherapy În: Gabbard GO, Beck JS, Holmes J. (eds.). - Oxford *textbook of psychotherapy*, Oxford University Press, Oxford, 2008.

Knekt P., Lindfords O., Harkanen T. şi colab. – Randomized trial on the effectiveness of long- and short-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy on psychiatric symptoms during a 3-year follow-up, *Psychol. Med.*, 2008 ;38 : 689-703.

Leichsenring F. – Comparative effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in depression: a meta-analytic approach. *Clin.Psychol. Rev.* 2001; 21: 401-419.

Leichsenring F., Leibing E. – The effectiveness of psychodynamic therapy and cognitive behaviour therapy in the treatment of personality disorders: a meta-analysis. *Amer.J. Psychiatry.* 2003; 160: 1223-1232.

Leichsenring F., Rabung S., Leibing E. – The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy in specific psychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry,* 2004; 61: 1208-1216.

Lewis A.J., Dennerstein M., Gibbs P.M. – Short-term psychodynamic psychotherapy: review of recent process and outcome studies, *Aust. N Z J Psychiatry,* 2008; 42: 445-455.

Abuzul şi dependenţa de substanţe psiho-active

D. Prelipceanu

NOŢIUNI GENERALE DE PSIHOPATOLOGIA ŞI ETIOLOGIA DEPENDENŢELOR DE SUBSTANŢE PSIHO-ACTIVE

În literatura dedicată dependenţelor psihofarmacologice termenul de drog are două accepţiuni diferite. Prima îl defineşte ca „orice substanţă, alta decât cele alimentare, care prin natura sa chimică influenţează structura şi funcţiile organismelor vii" (Comisia Naţională pentru Marijuana şi Abuz de Droguri, Washington, 1973). A doua opţiune defineşte „drogul recreativ" ca „drog care alterează dispoziţia şi este ingerat, inhalat sau injectat pentru scopul primar de a obţine relaxare, destindere, senzaţii noi sau alte stări plăcute, rezultate din modificarea stării psihice a celui care îl utilizează" (*Random House Dictionary*, 1987).

The European Brain Council estimează la 37 milioane numărul total al cazurilor de adicţii din Europa (inclusiv din Norvegia, Elveţia, Islanda), ceea ce situează această grupă de tulburări pe locul al doilea în estimarea acestui organism (după tulburările anxioase, cu 41 milioane şi înaintea tulburărilor afective, cu 21 milioane). Costul total al adicţiilor ar fi 110 miliarde euro/an (din care 53 miliarde ar fi costul încălcărilor legii, în sens larg, datorat consumului de alcool şi alte droguri) (Andlin-Sobocki şi Rehm, 2005).

Pe de altă parte, pacienţii cu dependenţă de alcool sau de alte droguri au o comorbiditate anxioasă/depresivă care necesită farmacoterapie adecvată şi eficientă.

Criteriile moderne (DSM IV-TR şi ICD-10) definesc abuzul şi dependenţa fizică de substanţe psihoactive după cum urmează:

Abuzul de o substanţă este un *pattern* maladaptativ al utilizării acesteiea care conduce la o suferinţă sau disfuncţie semnificative.

Criterii de diagnostic:

A. Pierderea controlului asupra consumului;

B. Suferinţe/disfuncţii cognitive, sociale, ocupaţionale;

C. Absenţa toleranţei şi sevrajului;

D. Prezenţa a cel puţin unuia din următoarele criterii:

- probleme cu îndeplinirea obligaţiilor curente la şcoală, la locul de muncă sau în familie datorită utilizării repetate a unei substanţe psiho-active;
- utilizare recurentă a unei substanţe în situaţii riscante (de exemplu şofatul);
- continuarea utilizării substanţei în ciuda consecinţelor prejudiciante (sociale, interpersonale) provocate/exacerbate de utilizarea substanţei;
- probleme legale repetate ca o consecinţă a utilizării substanţei.

Dependenţa de o substanţă generează suferinţe şi dificultăţi mai grave la care se adaugă semnele dependenţei fizice (toleranţa şi sevrajul)

Criterii de diagnostic:

A. Prezenţa a cel puţin trei simptome dintre următoarele de-a lungul a cel puţin 12 luni:

1. simptomele toleranţei (nevoia acută de a creşte dozele pentru a atinge efectul subiectiv al intoxicaţiei, scăderea progresivă a acestuia, efect la utilizarea aceleiaşi doze);

2. simptomele sevrajului care sunt cupate de administrarea unei noi doze din substanţa respectivă;

3. pierderea controlului în *pattern*-ul de utilizare a substanţei obiectivat prin unul din următoarele simptome:

- substanţa este administrată în cantităţi mai mari sau pentru o perioadă mai lungă decât a intenţionat iniţial pacientul;
- dorinţa continuă şi eforturi repetate de a stopa/controla administrarea substanţei;

4. consecinţe ale consumului (cel puţin una dintre următoarele):

- o considerabilă perioadă de timp pierdută în activităţi legate de obţinerea substanţei, utilizarea ei sau revenirea din starea de disconfort care însoţeşte utilizarea substanţei respective;
- reducerea sau renunţarea la activităţi importante pentru individul respectiv (sociale, ocupaţionale, recreaţionale) datorită utilizării substanţei;
- substanţa este utilizată în pofida recunoaşterii de către individ a problemelor somatice şi psihice pe care aceasta i le provoacă sau i le exacerbează.

Noţiuni de psihopatologie generală

CRAVING-UL

Craving-ul este starea motivaţională patologică ce precedă comportamentul adictiv (căutarea compulsivă a drogului în vederea obţinerii şi adiminstrării acestuia). Este definit şi ca impulsul irezistibil spre retrăirea senzaţiei anterioare de plăcere resimţită, după consumul unei substanţe adictive.

Activitatea cerebrală asociată cu dependenţa psihică a fost studiată imagistic. RMN funcţional poate identifica regiunile cerebrale specifice care devin active la pacienţii cu dependenţă în prezenţa unor anumite indicii ale uzului de droguri sau stimulând nevoia, pofta.

Trei metode sunt folosite pentru a induce nevoia psihologică:

– imagini video cu persoane utilizând droguri;
– rememorarea experienţelor din perioada uzului de droguri;
– stimulente farmacologice.

S-au constatat următoarele:

- Activarea girusului cingular anterior prin stimulare vizuală şi stimulare farmacologică (Breiter, 1997; Maas, 1998; Childress, 1999; Volkow, 1999).
- Activarea cortexului orbitofrontral, dorsolateral prin stimulare vizuală (Wang, 1999 ş.a.).
- Alte studii ce folosesc imagini vizuale cu persone utilizând droguri au demonstrat activarea amigdalei şi a ariilor T/P sau peristriate (Childress, 1999; Grant, 1996).
- Studiile folosid stimularea farmacologică au decelat activarea nucleului *accumbens* şi a cortexului subcalosal (Breiter, 1997) sau a striatului, cerebelului şi talamusului (Volkow, 1999).
- Activarea regiunilor cerebrale legate de dorinţa de a experimenta din nou efectele unei substanţe anterior consumate (activarea regiunilor cerebrale legate de craving) au cel puţin două substraturi fiziologice:
  a) activarea diferitelor structuri ale sistemului limbic importante în motivaţie şi afectivitate;
  b) multe dintre regiunile implicate fac parte sau primesc semnale de la căile nucleului *mesoaccumbens* ce pare să fie important pentru consolidarea efectului la cocaină, în studiile pe animale (Breiter, 1999).

Este important să subliniem că aceste structuri cerebrale nu sunt activate în aceeaşi măsură în studiile privind emoţiile la pacienţii sănătoşi. De exemplu, cortexul medial frontal, la nivelul girusului superior frontal după prezentarea de stimuli ce evocă emoţii negative sau pozitive (Teasdale,1997 ş.a.), sau talamusul, hipotalamusul, nucleul caudat, claustrum, putamen şi amigdala în răspunsul asociat stimulilor legaţi de teamă, frică (Morris,1996; Whalen,1998).

Suprapunerea limitată între regiunile cerebrale active în timpul răspunsurilor emoţionale normale pozitive/negative şi a regiunilor cerebrale active în timpul stării afective motivaţionale patologice din dependenţa psihică, sugerează diferenţe neurobiologice fundamentale între starea afectivă motivaţională patologică din dependenţa psihică şi starea emoţională normală (Wexler, 2001).

Întrebarea este dacă activarea cerebrală din timpul stării afective motivaţionale patologice (*craving*-ului) este diferită de cea din alte stări emoţionale? Susceptibilitatea pentru *craving* este asociată cu alte tulburări ale răspunsului emoţional?

Răspunsul pare să arate că semnele, indiciile legate de uzul de cocaină duc la creşterea anormală a activităţii cerebrale de la nivel cingular şi la scăderea activităţii cerebrale la nivelul lobului frontal, la pacienţii dependenţi de cocaină. Aceste activări cerebrale par să fie asociate cu experienţele individuale ale administrării drogului şi precedă debutul stării afective motivaţionale patologice. Pacienţii cu adicţii prezintă de obicei activare cerebrală anormală legată de afect (Wexler, 2001).

În acelaşi timp s-a dovedit o activare a lobului frontal mai scăzută decât în mod normal, sugerând un dezechilibru între sistemul limbic şi activitatea corticală a lobului frontal.

După debutul simptomelor stării afective motivaţionale patologice, s-a dovedit că la subiecţii dependenţi de cocaină sunt activate regiunea dreaptă a hipocampului şi regiunea superioară stângă a girusului frontal, fenomene ce nu apar la subiecţii sănătoşi care vizualizează imagini legate de uzul de cocaină, dar apar şi sunt evidente la subiecţii ce vizualizează imagini triste. Aceasta demonstrează o asociere între *craving* şi disforie la subiecţii sănătoşi.

Alte cercetări au arătat că talamusul anteriori şi cortexul prefrontal sunt activate la alcoolici, nu şi la cei care beau moderat, când li se arată poze cu diverse băuturi.

Regiunile activate în timpul *craving*-ului sunt asociate reglării emoţiilor şi atenţiei, dar nu este sigur dacă activarea lor este cauza sau consecinţa apariţiei *craving*-ului. S-a dovedit că alcoolicii sunt mai atraşi de imaginile care reproduc teme legate de băuturile alcoolice.

Craving-ul este rezultatul neuroadaptării antrenate de consumul repetat al substanţei (alcoolul sau alta), neuroadaptare posibilă datorită neuroplasticităţii cerebrale. Activitatea cerebrală este dominată de augmentarea *firing*-ului în reţelele neuronale implicate în memorarea şi recurenţa senzaţiei de plăcere (*reward*/ recompensă). Comportamentul de consum devine imperativ, iar cantitatea substanţei consumate creşte, datorită caracteristicilor farmacologice şi de metabolizare ale fiecărei substanţe, dar şi mecanismelor de adaptare receptorială şi intracelulară (*up-regulation*). Astfel se ajunge în plan clinic la dependenţă şi, în timp, la recădere (după perioadele de abstinenţă/curele de dezintoxicare). Diverşii factori conjuncturali, asociaţi consumului favorizează/precipită apariţia *craving*-ului pentru că sunt stimuli condiţionaţi (prin condiţionare de tip A, pavloviană) ai acestuia. Creierul ajunge astfel „ostaticul" drogului.

Explicarea apariţiei dependenţei (psihologice şi fizice) a produs, cum era de aşteptat, mai multe tipuri de teorii sau ipoteze.

NEUROBIOLOGIA DEPENDENŢELOR

Drogurile generează, pentru început, **dependenţa psihologică** (etapa **condiţionării prin întărire pozitivă** - căutarea iterativă a plăcerii de a bea). În disputa dintre plăcerea de a bea şi conştientizarea consecinţelor neplăcute câştigă de cele mai multe ori prima. Această dispută se însoţeşte de perceperea subiectivă de către pacient a compulsiunii de a bea. Apoi, cu timpul, apare toleranţa, datorită timpului foarte scurt de înjumătăţire a alcoolului şi particularităţilor individuale de metabolizare. Dependenţa psihologică cedează treptat întâietatea neuroadaptării consecutive mai multor sisteme receptoriale implicate, direct/indirect, în medierea senzaţiei de plăcere (**dependenţa fizică, fiziologică**), tradusă clinic prin apariţia primelor semne de sevraj şi prin nevoia de a le cupa printr-o nouă ingestie de alcool. Este etapa **condiţionării prin întărire** negativă (consumul devine imperios pentru a evita efectul neplăcut al sevrajului, însoţit de disforie, anxietate, mahmureală etc.). Dependenţa fizică în sine nu este nici necesară, nici suficientă pentru ca individul să devină dependent de o substanţă, atâta vreme cât există substanţe adictive care nu generează sindrom de întrerupere (canabis). Din acest punct de vedere termenul de adicţie este mai sugestiv pentru descrierea realităţii clinice, întrucât descrie mai complet comportamentele pacientului dependent de o substanţă sau care are o dependenţă „fără substanţă" (joc de noroc patologic, dependenţa de internet, de alimente etc.).

Uzul cronic al indiferent cărei substanţe, de către un individ dependent, este rezultatul activării repetate a *crăving*-ului prin asocierea celor două mecanisme de întărire, negativă (pentru cuparea disforiei) şi pozitivă (căutarea compulsivă a plăcerii). Întrepătrunderea mecanismelor neurobiologice cu cele psihologice şi interacţiunea lor ciclică face tratamentul dificil şi menţine riscul recăderilor şi evoluţia cronică a bolii.

În plan clinic *dependenţa psihologică* este dominată de *comportamentul impulsiv*: descoperirea plăcerii de a utiliza drogul cu ocazia primelor experienţe → starea de tensiune afectivă (*arousal*) dinaintea repetării experienţei plăcute pe fondul structurii hedonice a personalităţii → gratificarea prin trecerea impulsivă la actul consumului şi retrăirea senzaţiei de plăcere → trăirea sentimentului de vinovăţie, auto-reproş ulterioară actului (dar aceasta apare mai târziu, odată cu primele consecinţe negative, sociale, psihologice, de exemplu reproşurile celorlalţi).

Dependenţa fizică este exteriorizată clinic printr-un *comportament compulsiv*: disforie şi anxietate, anterioare conştientizării iminenţei administrării unei noi doze, pe fundalul (sau nu) primelor senzaţii de sevraj → cedarea conştientă, chinuitoare în

faţa *craving*-ului crescând şi a stării de mahmureală (*hangover*) şi, prin cedarea sub presiunea *craving*-ului, trecerea la consumul substanţei → cuparea disforiei prin consum, urmată (sau nu) la distanţă de reapariţia vinovăţiei, autoacuzării.

Întrebarea pe care *teoria neurobiologică (neurochimică)* trebuia să o rezolve era de ce creierul uman şi cel animal pot fi sediul unor mecanisme de dependenţă la nişte substanţe străine, de provenienţă vegetală, aşa cum erau opiaceele. S-a răspuns parţial la această întrebare prin descoperirea celor patru tipuri de receptori, de pe membranele celulare, ai substanţelor opiacee (Pert, Snyder, 1973). Întrebarea rămânea totuşi fără un răspuns satisfăcător, dacă nu devenea şi mai acută: dacă există aceşti receptori, care sunt nişte structuri înalt specializate, ce rost au ei de vreme ce în organism nu se găsesc şi substanţele corespunzătoare (numite *liganzi*) care să se cupleze cu receptorii în vederea îndeplinirii unei anumite funcţii, oricare ar fi ea. S-a răspuns şi la această parte întrebării postulându-se că aceşti liganzi *trebuie* să existe, ceea ce a şi dus la descoperirea lor (Hughes, 1975): ei au fost denumiţi endorfine şi enkefaline, neuropeptide din grupa neuromodulatorilor, adevărate morfine endogene, menite să exercite în corpul animal efectul, atât de necesar, de calmare a durerii.

Cercetările au continuat şi experimentul pe model animal a relevat un fapt tulburător: animalul de laborator, la care motivaţiile de natură psihologică, emoţională, economică sau socială nu funcţionează, devine dependent, în cursul experimentului, de o anumită substanţă şi caută chiar să şi-o autoadministreze folosind sistemul unei trape cu mâner pe care o poate acţiona, în cuşca de experienţă, după ce „află" că acest comportament îi poate înlesni accesul la substanţa al cărei efect plăcut tocmai l-a descoperit în cursul experimentului. Aceasta a fost dovada experimentală a existenţei unei baze biologice evidente a dependenţei de substanţele cu efect euforizant. Acest substrat neurobiologic constituie suportul învăţării prin repetarea experienţelor pozitive (administrarea drogului) sau negative (apariţia efectelor neplăcute odată cu întrerupertea administrării acestuia, odată ce organismul a început să se obişnuiască cu acesta, mai mult, chiar să aibă nevoie de acesta). Ipoteza a fost testată pe mai multe modele experimentale menite să dovedească existenţa substratului anatomo-funcţional care ar determina dependenţa. Ipoteza biologică se situa în poziţia în care diversele ipoteze non-biologice converg datorită absenţei unei ultime (sau prime?) explicaţii. Astfel ipoteza biologică ar aduna laolaltă, ca argumente colaterale sau derivate pe cale de consecinţă, celelate ipoteze conferind o cauzalitate multifactorială unei realităţi umane, sociale şi medicale aparent inexplicabilă, în orice caz greu de acceptat şi generatoare de mituri, confuzie şi nenumărate polemici.

Pe scurt, un experiment capital a fost cel al lui Olds şi Milner (1954) care au descoperit că animalele de laborator caută cu aviditate să-şi auto-administreze un stimul electric, după ce descopereau că acesta declanşa o senzaţie plăcută (învăţare sau întărire pozitivă). Acest stimul era administrat prin nişte electrozi implantaţi până într-o anumită zonă profundă din creier, mereu aceeaşi. Acest stimul şi localizarea lui

constantă au demonstrat că există un loc anume în creier care ar putea fi răspunzător de declanşarea răspunsului plăcut la acest gen de stimulări, mai mult că ar putea fi acelaşi loc din creier implicat şi în motivaţia pentru obţinerea pe cale naturală a plăcerii, aşa cum se întâmplă în cazul consumului substanţelor psiho-active. Acest experiment a consemnat existenţa *fenomenului de recompensă prin stimularea creierului* (Killam, Olds, Sinclair, 1957). Cercetări numeroase ulterioare au identificat această structură cerebrală ca fiind un adevărat *circuit al recompensei*, care leagă aria tegmentală ventrală, localizată în porţiunea superioară a trunchiului cerebral, cu o porţiune din ganglionii bazali, numită nucleul *accumbens* şi care constituie cu adevărat suportul biologic al dependenţei de substanţele euforigene, care devin adictive. Unele substanţe adictive (stimulentele) acţionează direct asupra neuronilor din acest circuit, crescând conţinutul în dopamină (substanţa care mediază experimentarea plăcerii) în nucleul *accumbens*, altele (opioidele) acţionează indirect asupra acestui nucleu, prin intermediul receptorilor specifici (receptorii opiacei).

Endorfinele (localizate în hipofiză, nucleul arcuat hipotalamic şi alţi doi nuclei din SNC) au acţiune opioid-*like* (analgezică, depresogenă respirator, de modificare a comportamentului până la starea catatonică), dar în limitele fiziologiei normale a organismului, adică a păstrării echilibrului acestuia. În situaţii-limită, în care apare durerea, aceste substanţe endogene îşi joacă rolul de antidot fiziologic al durerii. În cazul „descoperirii" de către organism a efectului euforic generat de opioidele exogene (morfina ş.c.l.) receptorii opiacei sunt „amorsaţi" nefiziologic către escaladarea mecanismului plăcerii, organismul luând calea periculoasă a dependenţei. Substratul acesteia este particularitatea acestor receptori de a se obişnui cu substanţa exogenă, datorită instalării fenomenului de toleranţă. Toleranţa este capacitatea organismului de a suporta doze crescătoare ale aceluiaşi medicament, rezultând acelaşi efect. În cazul opioidelor (dar şi al stimulentelor, alcoolului ş.a.) toleranţa implică necesitatea creşterii dozelor. Chiar şi la indivizii cu funcţie receptoare şi neuromodulatorie normală abuzul de opiacee (administrate în scop terapeutic, în durerea din cancer de exemplu) poate altera nivelul normal al recepţiei şi poate duce la apariţia toleranţei şi dependenţei. Capacitatea receptorilor de a lega opioizi scade odată cu creşterea expunerii la aceştia, dar administrarea constantă a blocantului specific (Naloxona) creşte capacitatea lor de a lega agoniştii. Sunt implicate probabil şi fenomenele de post-recepţie (sistemul mesagerului secundar intracelular), receptorii histaminergici H_2, prin reducerea histaminei cerebrale (Howard, 1985)*, precum şi căile de transmitere dopaminergică (aria tegmentală centrală şi proiecţiile ei corticale şi limbice, îndeosebi nucleul *accumbens*), care explică cortegiul simptomatologic din sindromul de sevraj ce ţine de hiperactivitatea sistemului simpatic (midriaza – mărirea diametrului pupilei, tahicardia, hipertensiunea, tremurătu-

* Rusu V., Baran T., Brănişteanu D.D. – Biomembrane şi patologie, vol. I, Editura Medicală, Bucureşti, 1988.

rile, piloerecţia, diareea). În cazul morfinei şi congenerilor săi, sevrajul este deosebit de violent, se însoţeşte de senzaţii de durere în zonele musculare dorsale, lombare, abdominale, membre, senzaţii care îl fac insuportabil pentru bolnav. Singura soluţie este oprirea acestora printr-o nouă administrare, ceea nu face decât să întreţină cercul vicios al continuării dependenţei, până când poate apărea pericolul mortal al supradozei.

Se presupune că substratul dependenţei fizice, indiferent de tipul dependenţei şi al substanţei, inclusiv în cazul dependenţelor fără substanţă (consumul excesiv de alimente, de carbohidraţi etc.) este unic. Acesta ar fi circuitul mezolimbic dopaminergic, aşa-numitul circuit al recompensei *(reward pathway)*, calea finală comună a tuturor dependenţelor. Acesta este centrat pe conexiunile dopaminergice ale nucleului *accumbens* şi ale altor structuri ale amigdalei extinse cu cortexul limbic, hippocamp, hipotalamusul lateral, pallidum ventral şi aria tegmentală ventrală.

Amigdala extinsă cuprinde mai multe structuri, pe lângă nucleul central al amigdalei, printre care: nucleul inferior al *stria terminalis* şi plafonul nucleului *accumbens*. Neuronii dopaminergici ai căror axoni realizează acest circuit sunt situaţi în plafonul ariei tegmentale ventrale (VTA). În timpul *firing*-ului neuronal provocat, experimental, de acţiunea cocainei şi amfetaminelor în nucleul *accumbens* se eliberează DA suplimentară, care joacă un rol important în întărirea pozitivă a efectelor acestor substanţe, cu mare potenţial adictiv. Acelaşi lucru se întâmplă şi în cazul consumului de alcool. Cantitatea de DA eliberată sub acţiunea substanţelor de abuz este mult mai mare decât cea eliberată în condiţii fiziologice (Voicu, 2002, 2005), probabil de aceea şi recompensa (senzaţia subiectivă de plăcere) este mai intensă. Pe neuronii dopaminergici din nucleul *accumbens* se află însă şi receptori opioizi care, în experimente în care s-au distrus terminaţiile dopaminergice, au preluat efectul de întărire ce părea dependent strict de acestea. Aceşti neuroni au de asemenea şi conexiuni cu neuroni glutamatergici, ceea ce are importanţă pentru tratament.

Pe de altă parte se acceptă că eliberaraea de DA are loc nu numai sub acţiunea strictă a substanţei/comportamentului adictiv (cocaină, alcool etc.), ci şi odată cu evenimentele, ritualurile etc. însoţitoare ale acestora (consumului cocainei, alcoolului etc.), stimulând „învăţarea" de către creier a acestor ritualuri asociate care devin astfel parte integrantă a dependenţei şi a situaţiilor de risc ce duc la recădere. Prezenţa acestor ingrediente poate declanşa *craving*-ul chiar în absenţa substanţei/ comportamentului adictiv, amorsând recăderea. Aici intervin tehnicile cognitiv-comportamentale de prevenire a recăderilor, care au ca obiectiv antrenarea pacientului în controlarea acestor situaţii de risc. În fapt substanţa/comportamentul adictiv declanşează procese neuronale identice şi paralele cu cele care mediază în mod obişnuit, fiziologic, învăţarea şi memoria. Adicţia poate fi privită şi ca o formă de memorie defectuos focalizată, controlată hedonic. Datorită uzului cronic, repetat şi efectului intens de recompensă structurile neuronale implicate devin ostaticii acestor substanţe/comportamente, iar conexiunile mezolimbice şi cu cortexul prefrontal angrenează procesele motivaţionale care închid cercul vicios al dependenţei.

Înaintea acestei căi comune, fiecare substanţă activează în mod specific câte un sistem neural (receptorial) diferit. Descoperirea receptorilor opioizi a precedat, paradoxal, descoperirea ligandului lor fiziologic, care sunt endorfinele cerebrale, cu rol fiziologic în mecanismul controlului durerii. Circuitul recompensei pare să fie structura responsabilă de mediere a oricărei gratificări fiziologice, de la starea de saţietate la orgasm. Mediatorul fiziologic este DA, după cum, recent (1992) s-a descoperit că mediatorul endogen al *canabis*-ului este anandamida cerebrală (N-arachidonoyl-ethanol-amina). Cocaina, amfetaminele sunt mediate de DA şi NA, iar nicotina de Ach. Fiecare dintre aceste substanţe activează receptorii lor specifici, conectaţi cu neuronii dopaminergici mezolimbici. Astfel, mecanisme receptoriale specifice, laolaltă cu căi fiziologice comune sunt integrate în conexiuni cu diferite structuri mezolimbice şi corticale, responsabile de mecanismele emoţionale, cognitive şi motivaţionale care participă la scurt-circuitarea unor funcţii fiziologice ale gratificării întru realizarea plăcerii artificiale, mult mai intense („paradisurile artificiale") *producând disreglarea homeostatică hedonică* a creierului (Koob, Moal, 1997), adevărată neurodaptare la drog. După cum vom vedea, această neuroadaptare are loc şi la nivel celular, prin alterarea mecanismelor mesagerului secundar. Circuitul mezolimbic şi conexiunile sale, inclusiv cu cortexul prefrontal îi conferă acestuia rolul final de întărire pozitivă („învăţare") a comportamentului adictiv. Trăirea subiectivă a gratificării şi proiecţia sa în zonele cerebrale (motivaţionale, executive, cognitive şi emoţionale) responsabile de elaborarea şi coordonarea comportamentului fac ca acesta să devină „ostatic" al substanţei adictive.

În cazul opiaceelor, prezenţa receptorilor specifici şi pe neuronii dopaminergici din circuitul mezolimbic al recompensei contribuie, uneori, chiar la scurt-circuitarea sistemului propriu receptorial (concentrat în nucleul arcuat) şi activarea dopaminergică rapidă şi excesivă, ce poate conduce la o stare de *firing* excesiv al receptorilor D2 post-sinaptici şi de intens *craving* pentru mai mult drog, odată ce prima doză a fost epuizată şi *firing*-ul tinde să scadă în intensitate, realizându-se un cerc vicios, care se poate sfârşi cu supradoză şi moarte. Se presupune o corelaţie între numărul receptorilor specifici şi intensitatea senzaţiei de plăcere la prima experienţă cu un drog (Stahl, 2005). Un număr mic ar antrena o slabă plăcere subiectivă, dar ar creşte odată cu administrări de doze crescânde consecutive. Invers, la indivizii cu receptori numeroşi efectul ar fi mai curând aversiv şi ar întrerupe continuarea altor administrări, ceea ce a fost confirmat şi în studiile experimentale cu alcool, amfetamine, cocaină: răspunsul iniţial slab al stimulării plăcerii a fost predictiv pentru adicţie şi invers.

În cazul alcoolului contează şi rapiditatea metabolizării, care depinde de înzestrarea cu alcooldehidrogenază (ADH) şi aldehid-dehidrogenază (ALDH), genetic determinate. Polimorfismul ALDH2, ADH2 şi ADH3 la indivizii cu ascendenţi de origine asiatică fac ca alcoolismul să aibă o mică prevalenţă în aceste zone. Pe de altă parte, nu s-au identificat receptori specifici pentru alcool, efectul acestuia în transducţia semnalului la nivelul primului mesager, mai ales la consumul unor doze mari (nu şi în cel al dozelor mici!), ar consta în fluidizarea membranei lipoproteice neuronale, cu afectarea consecutivă a funcţiei diferiţilor receptori şi a canalelor

ionice. Efectul anxiolitic şi de relaxare, ca şi aşa-zisul efect „depresiv" al sistemului nervos central, care au un efect adiţional celui de euforizare la doze mici, sunt mediate de sistemul GABA, inhibitor al activităţii cerebrale.

Mecanismele dependenţei fizice nu sunt complet cunoscute. Se ştie că, în timpul administrării acute, au loc modificări funcţionale intracelulare, care încep la nivelul receptorilor de pe membrana celulară pentru a continua în cascadă pe tot parcursul post-receptorial al transducţiei semnalului. Au loc modificări ale expresiei genelor, cu modificarea consecutivă a sintezei proteice, direcţii spre care se îndreaptă în prezent cercetările. Sunt afectate proteine care reglează receptorii cuplaţi cu proteina G: proteina G, G-protein kinazele, arrestinele ş.a.

Toleranţa, la nivelul celular al mesagerului secundar, se traduce prin scăderea sensibilităţii (răspunsului) căilor dependente de AMP ciclic *(down-regulation)*, fenomen observat experimental după administrarea acută de alcool, cocaină şi alte droguri intens adictive. Ca urmare, la administrarea acută, aceste căi au un răspuns diminuat (toleranţa) şi pentru obţinerea efectului va fi necesară creşterea dozei. Dacă doza nu va fi crescută, după un timp, va apărea sevrajul. Astfel apare fenomenul escaladării dozelor, indiferent de substanţă. Mulţi autori au constatat starea opusă, de *up-regulation* a sistemului cAMP, după administrarea cronică, la pacienţii deveniţi dependenţi fizic, în diverse regiuni implicate în circuitul recompensei (nucleul *accumbens,* VTA, striat, LC, substanţa cenuşie peri-apeductală). Această hipersenzibilizare compensatorie este consecinţa neuroadaptării şi instalării consecutive a dependenţei, cu corolarul ei clinic, apariţia sevrajului la stoparea bruscă a consumului substanţei respective.

Modificarea transducţiei semnalului la nivelul mesagerului secundar antrenează stimularea unor factori de transcripţie (CREB, Fos) care modifică expresia genelor, ceea ce duce la alterarea acesteia şi la adâncirea alterărilor până la nivelul sintezei proteinelor, direcţii ce sunt astăzi examinate în diverse centre (NIDA ş.a.). Se anticipează, de ex., efectul terapeutic al inhibitorilor fosfodiesterazelor prin creşterea funcţionalităţii cAMP.

Alte sisteme implicate şi care ar putea deveni ţinte terapeutice sunt glutamatul (implicat în memorie şi învăţare), neuropeptidul Y, CRF, BDNF *(brain derived neurotrophic factor)*, melanocortinele, serotonina, NA ş.a. Cercetările sunt, în prezent, la nivelul modelului animal. Din păcate cea mai dinamică cercetare fundamentală în materie, cea a marilor companii farmaceutice, pare puţin interesată de domeniu. De aceea tehnicilor non-farmacologice trebuie să li se acorde o mare atenţie în prevenirea recăderilor.

Teoria psihodinamică

Teoria psihodinamică pleacă de la o ipotetică slăbiciune a *ego*-ului şi *super-ego*-ului viitorului toxicoman rezultate din introiecţia unei figuri maternale

ambivalente (deopotrivă posesivă şi rejetantă) şi a uneia paterne inconsistente (absenţe care duc la mecanisme defectuoase de gratificare imediată a nevoilor libidinale, cu frustrare secundară şi anxietate). Subiectul se află într-o stare de conflict latent sau manifest, apar modificări de caracter, de aspect fobic şi obsesional, de unde componenta compulsivă a comportamentului. Toxicomanul trăieşte continuu o stare de anxietate şi tensiune, ce poate genera simptomele din seria obsesională şi fobică, în spatele cărora s-ar ascunde ideea de claustrofobie (Rengel cit. de Wurmser, 1981, op. cit.), de constrângere, care-i marchează toate acţiunile şi existenţa şi care se eliberează uneori prin acţiuni agresive. Unii autori vorbesc de *splitting* al *ego*-ului şi *super-ego*-ului cu labilitatea emoţională şi comportamentală şi imposibilitatea de a se autoobserva, autocenzura sau de a acţiona după o matură chibzuinţă (Wurmser, 1970, 1981, op. cit.), astfel încât acţiunile sunt uneori contradictorii sau lipsite de finalitate, păguboase şi precipitate.

Recunoaştem aici desigur persoanele disarmonice, lipsite de echilibru interior, incluse de psihiatria clasică în categoria „psihopaţilor", mai ales cei „borderline", structură de personalitate adesea regăsită la toxicomani. Chiar dacă drogul intră într-o ecuaţie mai largă (cum vom vedea) de probleme familiale cu răsunet emoţional, la cel cu această stare conflictuală profundă (uneori pre-oedipiană), el devine singurul substitut al satisfacţiei impulsurilor bazale niciodată gratificate, şi răspunde unei nevoi, nu mai puţin acute şi profunde, pe care conştiinţa pericolului şi sentimentul vinovăţiei nu o pot contracara. Nu drogul e problema, ci tentativa de autosalvare care eşuează şi individul ajunge să afle că aşa va fi mereu. „Defensă împotriva afectelor" de depresie, disperare, singurătate, drogul este un mod „selectiv de a-şi amorţi" aceste dramatice trăiri *(ibid.)* S-a vorbit şi de alexitimia toxicomanului (Krystal, 1979, cit. Wurmser, 1981, op. cit.), precum şi de o dinamică familială perturbată (dincolo de ceea ce introiectează subiectul şi dincoace de mecanismele socio-genetice) în sensul a patru tipuri familiale posibile: familia cu manifestări de violenţă parentală şi abuzul fizic (şi chiar sexual) al copilului viitor toxicoman, familia „intruzivă" (asemănătoare celei a schizofrenului) generatoare de anxietate şi „pseudo-identitate" la copil, familia „secretoasă" şi cu părinţi lipsiţi de disponibilitate afectivă şi de comunicare şi familia total „inconsistentă şi nesigură" cu „disoluţia ierarhiilor" în rolurile parentale (ce e bine pentru mamă e rău pentru tată şi invers) (Wurmser, 1978, 1981, op. cit.).

Familia „intruzivă" dirijează copilul, viitor toxicoman, spre o complianţă crescută nefiresc faţă de dorinţele părinţilor, ceea ce duce la blocajul comunicării dinspre copil spre aceştia din urmă şi la trăirea de către copil a unui sentiment ambivalent de ruşine şi revoltă. Dominat de umilire şi renunţare, acesta îşi construieşte o pseudoidentitate, ca o mască menită să-l protejeze „de invazia insuportabilă şi posesivă şi care constituie un refugiu într-o intimitate protejată de pereţi de ruşine" *(ibid.)* La rândul său insuportabil, acest sentiment de ruşine trebuie disipat: „terapia ruşinii prin drog este alegerea toxicomanului şi este o formă de defensă afectivă" *(ibid.)* care rezolvă problema anxietăţii secundare acestui sentiment de neputinţă, dar oferă concomitent şi o „perdea" suplimentară pentru protecţia eului de o nouă sursă

de umilire, ce ar rezulta din chiar conştientizarea acestei alegeri nedemne. Această „perdea" falsă şi străvezie, ca toate defensele nevrotice, mai are şi „avantajul" de a păstra dependenţa de părinţii „intruzivi", evident încurajaţi în a-şi menţine dominaţia în situaţia nou creată.

Se regăseşte aici, ca în toate cele patru tipuri de familii descrise, natura psihologică duplicitară, ambivalentă a toxicomanului, indiferent de formulele în care ea se construieşte şi se manifestă şi care exprimă un *splitting* atât al *ego*-ului cât şi al *super-ego*-ului. Drogul este substitutul gratificărilor impulsurilor fireşti, bazale, pe care distorsiunea psihologică rezultată din disfuncţiile familiale le face imposibile, le întârzie sau le denaturează. Odată remise, efectele drogului lasă deschisă calea depresiei, trăirii sentimentelor de singurătate, frustrare şi disperare, atât de familiare toxicomanului, iar la acestea se asociază un sentiment de vinovăţie, ceea ce trezeşte o nouă „foame" de drog, unicul remediu al acestor trăiri negative: aceasta este obişnuinţa sau dependenţa psihologică, de la care se ajunge simplu şi inevitabil la cea fizică (adicţia, toxicomania) prin înseşi caracteristicile farmacologice ale acestor substanţe. Esenţa intim psihologică a toxicomaniei, privită prin această prismă a defenselor nevrotice construite într-o familie nevrotică, rezidă în mecanismul ei compulsiv, ce decurge din continua oscilaţie ambivalentă între frustrările tuturor (în primul rând ale părinţilor nevrotici) şi necesitatea tuturor (părinţi şi copii) de a şi le gratifica în compensaţie. Defensa care generează nevoia de gratificaţie defectuoasă este negarea, cauză a tuturor relelor, eşecul de a aprecia corect semnificaţiile şi implicaţiile percepţiilor (Trunnell, 1974, cit. de Wurmser, 1981, op. cit.), dar şi externalizarea conflictului intern, devenit insuportabil pentru subiectul nevrotic, ce duce la „schimbarea întregului teatru de luptă intern într-unul extern" (Freud, 1965, cit. de Wurmser, 1981, op. cit.). Astfel, toxicomania devine până la urmă o „negare armată farmacologic, care externalizează efortul de a ieşi în câmpul acţiunii" pentru a putea suporta negarea conflictului intern (Wurmser, 1981, op. cit.).

Teoria comportamentală

Teoria comportamentală se sprijină pe ipoteza învăţării şi condiţionării. Uzul de drog este învăţat şi menţinut ca urmare a unor întăriri pozitive datorită efectelor agreabile obţinute de subiect prin intermediul drogului. Astfel, pe lângă cuparea unor stări anxioase, de disconfort, de culpabilitate şi depresie sau disforie, dureri fizice sau nemulţumiri de diverse cauze, drogul induce stări euforice, trăiri perceptive insolite, reverii fantastice etc., dar - ceea ce nu este de neglijat - pe lângă efectele farmacologice, poate antrena şi anumite întăriri pozitive de sorginte psihologică şi de valorizare socială, ca - de exemplu - sentimentul nou şi încurajator de a aparţine unei anumite grupări sociale, de a se elibera de orice constrângere interioară şi de a fi aprobat de persoane anterior supra-valorizate de subiecţi (şi cu care acesta doreşte

să se identifice ca în consumul în grupuri deviante de tip hippy). Apoi, efectul de întărire care duce la învăţare şi condiţionare operantă devine şi mai intens prin evitarea simptomelor neplăcute ale sevrajului pe care le aduce consumul. Setea de drog astfel constituită (*craving*) poate să se declanşeze şi condiţionat (mecanism pavlovian) doar la apariţia altor stimuli, care au fost iniţial asociaţi consumului (o anumită ambianţă, prezenţa unor persoane asociate mental cu consumul etc.), când se vorbeşte de o nevoie condiţionată de drog (de obicei un anumit drog). Desigur că teoriile behavioriste nu pot explica în totalitate apariţia toxicomaniei (ca de altfel nici una dintre teori), ci constituie unul din mecanismele posibile, mai mult sau mai puţin important la un subiect sau altul.

Teoriile socio-genetice

Teoriile socio-genetice au produs multiple explicaţii pentru apariţia fenomenului toxicomaniilor şi ele rămân fără îndoială de primă importanţă având în vedere evoluţia rapid crescândă a fenomenului şi evidentele conexiuni cu mutaţiile sociale din lumea contemporană. Nu în ultimul rând, trebuie subliniat faptul că toxicomania este, la scară socială, una din formele cele mai redutabile de devianţă, în strânsă conexiune cu delincvenţa şi generatoare de delincvenţă (atât în rândul „gulerelor albastre", cât şi în cel al „gulerelor albe", având în vedere implicarea crimei organizate în traficul mondial de droguri). Dar pentru a ne limita strict la ipotezele socio-genetice, vom începe prin a aminti teoria sociologică funcţionalistă americană ale cărei origini se găsesc în lucrările lui Durkheim şi Weber. De esenţă structuralistă, funcţionalismul concepe în bună măsură personalitatea şi comportamentul uman ca o consecinţă a experienţei sociale, care le modulează în vederea unei funcţionări integrate a insului în structura socială sau sistemul social. Acesta este alcătuit din valori culturale simbolice, norme şi cutume, roluri prestabilite şi interacţiuni sociale unanim recunoscute şi reciproc acceptate şi care în mod ideal ar trebui să permită funcţionarea armonioasă şi stabilă a sistemului şi a indivizilor integraţi în el. Când sistemul devine disfuncţional, dezorganizat, destructurat, ca în starea de anomie definită de Durkheim (1893, cit. de Alksne, 1981)* individul se alienează nemaifiind ancorat în structura modelatoare a sistemului social. Merton (1930, cit. de Alksne, 1981, op. cit.), plecând de la noţiunea de anomie, a definit devianţa ca stare a indivizilor care îşi pierd capacitatea de adaptare. Dacă sistemul social nu oferă indivizilor şi mijloacele potrivite pentru ca ei să poată să realizeze normele prescrise de acel sistem, anumite grupuri sociale sau indivizi se pot aliena şi dezadapta, devenind marginale, deviante. Cei mai expuşi acestui dezechilibru între norme şi mijloacele de a le realiza sunt

* Alksne, H. – *The social bases of substance abuse.* În: Lowinson, J. N., Ruiz, P. (eds.), *Substance Abuse. Clinical Problems and Perspectives,* Williams and Wilkins, Baltimore, 1981.

minoritarii, imigranţii, săracii sau cei care nu pot/refuză să se conformeze întru totul normelor sistemului social (respectiv nonconformiştii). Se poate ajunge la o adevărată subcultură deviantă, care cuprinde grupuri destul de bine delimitate, care ocupă anumite zone urbane şi în cadrul cărora indivizii învaţă (uneori din adolescenţă) anumite comportamente deviante, printre care şi uzul de droguri.

Teoria asociaţiilor diferenţiale

Teoria asociaţiilor diferenţiale (Sutherland, 1939) susţine transmisia culturală prin învăţare a unor comportamente deviante, fiind „versiunea sofisticată" a cunoscutei formule populare a „anturajului rău" (Robertson, 1980)*. Într-adevăr cunoaştem exprimarea amară a părinţilor care sintetizează „devierea" fiului în cunoscuta frază: „a fost un copil atât de bun, până s-a înhăitat cu...". Transmisia culturală sau învăţarea socială se face în sânul unor grupuri deviante pentru care subiectul optează ca urmare a unor afinităţi subiective (ce decurg adesea din defectul cuplului parental) şi depind de intensitatea contactului cu persoanele deviante (prieteni ce realizează un raport psihologic intim cu subiectul, pe care îl supravalorizează), de vârstă (copilărie, adolescenţă), frecvenţă, durată, numărul contactelor. În cazul toxicomanilor teoria se aplică celor care-şi desfăşoară activitatea în stradă, în zonele rău famate din metropole („street addicts") şi care formează o subcultură deviantă în care uzul de drog merge mână în mână cu delincvenţa şi crima (fig. 2).

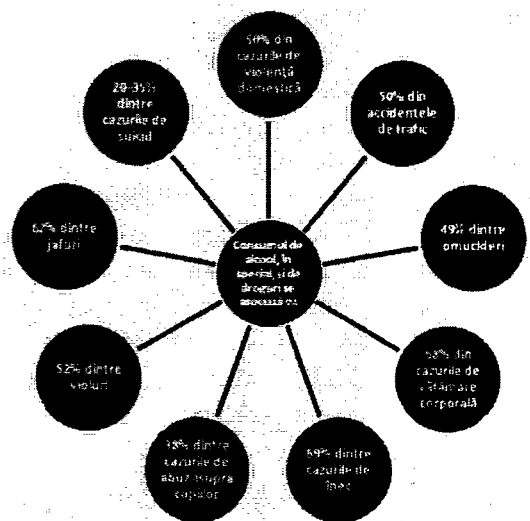


Fig. 2.

* Robertson, I. - *Sociology*, Worth Publ., New York, 1980.

Dacă funcţionalismul explică implicit „ajustarea" individului la societate, teoreticienii *conflictului social* (susţinut de sociologia radicală) cred că indivizii sunt în conflict şi nu în consens cu societatea. Născută tot în SUA, sociologia radicală susţine că sistemul legal din această ţară este conceput pentru a apăra pe cei care deţin puterea în detrimentul celor săraci. Argumentele acestei teorii nu mai sunt de actualitate astăzi, drogurile fiind consumate în toate păturile sociale şi nu numai în cele sărace (cum era în parte cazul la începutul secolului, când legislaţia americană avea un caracter – de aceea – excesiv de punitiv în această problemă). *Teoria etichetării* preia şi dezvoltă teoria conflictului susţinând că o persoană devine deviantă numai pentru că este etichetată ca atare de către societate. Teoria nuanţează creator teoria asociaţiilor diferenţiale a lui Sutherland în sensul că oferă un argument în plus procesului de transmisie culturală a unei identităţi deviante prin posibilitatea internalizării unei imagini deviante despre sine a subiectului, ce-i este indusă din afară prin procesul etichetării (Alksne; 1984, cit. de Galanter şi colab., 1994)*.

Cercetarea sociologică a relevat o perspectivă mai puţin ipotetică şi mai calchiată pe realitatea faptelor prin încercarea de a înţelege, cât de cât nemijlocit, procesul prin care un ins ajunge delincvent sau toxicoman. Lucrări clasice în domeniu analizează astfel cariera de delincvent. Astfel, Glueck şi Glueck publică în 1930 lucrarea „500 de cariere criminale", iar Lindensmith (1947) publică o lucrare asemănătoare despre toxicomania la opiu. Şi alte studii vorbesc despre „ciclul de viaţă al toxicomaniei" determinat de un set de predispoziţii sociale şi psihologice preexistente (Alksne, 1967, cit. de Lowinson şi colab, 1981, op. cit.). Ca şi în alcoolism, ar exista mai multe stadii: experimental (uz neregulat de drog), de adaptare (începe uzul regulat), dependenţa fiziologică. Sunt necesare mai multe roluri ce trebuie învăţate şi apoi exercitate ca toxicoman. Winick (1962, cit. de Freedman, 1975, op. cit.) cercetează 7 000 de dosare ale Biroului Federal de Narcotice din SUA şi remarcă primul existenţa acestui „ciclu de viaţă al adicţiei", dar şi „maturizarea" şi încetarea dependenţei odată cu îmbătrânirea. Perspectiva aceasta se pare că vorbeşte despre variabilitatea tipologică considerabilă a toxicomanilor, ceea ce are desigur consecinţe pe plan terapeutic şi de reabilitare.

Într-adevăr, fără să poată fi definită prin trăsături specifice de personalitate, reunind cauze mai mult sau mai puţin evidente ce pot fi încadrate în oricare dintre teoriile etiologice expuse mai sus, toxicomania reprezintă un adevărat stil de viaţă (Cormier, 1984, op. cit.), soluţia unei persoane pentru propria sa existenţă, pentru un context anumit de situaţii şi de experienţe emoţionale ce i-au marcat la un moment dat viaţa. Chiar dacă dependenţa şi contactul compulsiv cu drogul sunt esenţa acestei existenţe, ceea ce o face desigur asemănătoare cu toate celelalte existenţe de acest fel, motivaţiile profunde şi defensele nevrotice, care determină rezistenţa acestor pacienţi la iniţierea şi menţinerea unei relaţii terapeutice, sunt de fiecare dată

* Galanter, M., Kleber, H. D. (eds.) - *Textbook of Substance Abuse Treatment*, Amer. Psychiatric Press, Washington D.C., 1994.

particulare, cu trimiteri în relaţiile lor efective cu cei apropiaţi, în istoria familială şi individuală.

De aceea trebuie subliniat că tratamentul acestor pacienţi se va centra pe abordarea psiho-socială, căreia cea farmacologică (cura de dezintoxicare şi - atunci când este necesar - tratamentul de substituţie şi menţinere pe methadonă, în cazul toxicomanilor la opiacee) nu îi este decât adjuvantul necesar.

Consumul de alcool şi opiacee, ca şi al celorlalte substanţe addictive, induce prejudicii grave sănătăţii consumatorului şi are consecinţe negative asupra comunităţii în care acesta trăieşte, asociind costuri medicale şi sociale importante. Detecţia precoce a consumatorilor problematici de alcool se face cel mai eficient prin screening în cadrul serviciilor de medicină primară sau în alte servicii medicale şi chirurgicale unde proporţia acestora poate ajunge până la o treime dintre pacienţi. Intervenţiile scurte de tip sfătuire, consiliere realizate în acest mediu sunt eficiente pe termen lung şi rentabile din punct de vedere al costurilor. Există o serie de bariere atitudinale şi practice la nivelul medicilor, pacienţilor şi factorilor de decizie în implementarea acestor practici, bariere care vor trebui depăşite printr-un efort concentrat dacă se doreşte îmbunătăţirea stării de sănătate a populaţiei. Pe termen mediu şi lung, este necesar un sistem integrat de tratament şi îngrijire a pacienţilor care suferă de tulburări legate de consumul de substanţe în general şi de alcool în particular, sistem care să cuprindă o varietate de tipuri de intervenţii şi servicii dovedite ca eficiente, în special intervenţii de tip psiho-social.

ABUZUL ŞI DEPENDENŢA DE ALCOOL

Alcoolul este cea mai larg răpândită substanţă utilizată în scop adictiv. Abuzul de alcool generează multiple consecinţe organice şi psihice cu care medicii de orice specialitate se confruntă zilnic şi este cauza a peste 50% dintre accidentele rutiere mortale.

Definiţii

Definiţiile alcoolismului au încercat să surprindă elementele caracteristice ale comportamentului patologic faţă de alcool în condiţiile heterogenităţii formelor sale de manifestare, la un acelaşi individ şi la o populaţie de indivizi. Termenul însuşi este repudiat de unii autori pentru conotaţia sa peiorativă, de etichetă socială, comparabilă cu „fascism" sau „comunism" (Goodwin,1985), ceea ce nu împiedică pe

mulţi autori să îl utilizeze, din comoditate, în articole şi tratate (Mihăilescu, 2000). Astfel îl vom utiliza şi noi.

În anii '50 ai secolului trecut, Şcoala de Studii asupra Alcoolului din Yale argumentează concepţia medicală a alcoolismului, odată cu contribuţia clasică a lui E. M. Jellinek (1960), principalul reprezentant al acestei şcoli şi promotorul modern al conceptului de boală al alcoolismului. Geneza ideii alcoolismului-boală este legată de înfiinţarea *Alcoolicilor Anonimi* (1935), care au promovat un model de vindecare prin uniunea interpersonală şi spirituală a alcoolicilor. Ei au inculcat treptat ideea curabilităţii alcoolismului în opoziţie cu eticheta de viciu care i se atribuia în epocă. Consecinţa a fost acreditarea posibilităţii de a fi tratat, întocmai ca o boală, a alcoolismului şi în opinia comună, sau lumea medicală.

Jellinek susţine, prin clasificarea sa, un substrat mai mult sau mai puţin unitar, prin condiţionarea stadiilor cronicizate, *gamma* şi delta de existenţa dependenţei fiziologice. Acest concept nu mai este acceptat astăzi unanim. Astfel alcoolismul este mai curând un sindrom dezadaptativ (Hill,1985 cit. de Prelipceanu, 1987) decât o boală în înţelesul medical al cuvântului, întrucât nu are o evoluţie naturală predictibilă la toţi subiecţii şi forme clinice fixe; dimpotrivă evoluţia comportamentului alcoolofil se poate opri oricând şi relua, prin recăderi, oricând. Definiţiile înseşi comportă variaţii dependente de normele culturale (Edwards, 1970, ibid.), iar semnele clinice depind în bună măsură de consecinţele fiziologice asupra unor organe, ale alcoolului ingerat în cantităţi mari, fiind variabile ca gravitate de la un subiect la altul. *Pattern*-ul de consum poate fi extrem de divers, de multe ori chiar semnele/simptomele dependenţei pot fi diferite de la un individ la altul.

Studii epidemiologice de urmărire catamnestică, pe perioade de 4-20 de ani au constatat relativa lipsă de predictivitate a evoluţiei, cu variaţii anuale ale consumului, ceea ce infirmă concepţia lui Royce (1981) sau Keller şi Gormick (cit. de Ades,1984) a unei boli progresive, accentuată odată cu trecerea timpului. În mod surprinzător, Robinson (1972) observă că însuşi Jellinek a insistat asupra „pericolului extinderii termenului de alcoolism la toate formele consumului de alcool", extindere care „deşi comodă unificării limbajului psihiatric internaţional, ar deveni periculoasă pentru sensul adevărat şi util al cuvîntului" (cit. de Prelipceanu, 1987, p.123). Jellinek (1960) defineşte alcoolismul ca „orice uz de băuturi alcoolice ce poate cauza orice fel de prejudiciu individului sau societăţii" şi atribuie condiţia de boală doar formelor gamma şi delta, considerate adictive în sens farmacologic. Robinson (*ibid.*) afirmă chiar că acreditarea modelului de boală se datorează mai mult comentatorilor lui Jellinek decât lui însuşi, el descriind de fapt nişte comportamente interpretate ca boală, în timp ce concepţia sa asupra alcoolismului-boală a fost pe cât de restrânsă, pe atât de clar definită. Hill (*id.*) crede că Jellinek ar fi surprins dacă ar vedea uşurinţa cu care li se atribuie generalizarea condiţiei de boală tuturor formelor de comportamente alcoolofile şi că a concepe alcoolismul ca o singură boală, cu un singur tratament este limitativ şi nejustificat ştiinţific.

DSM III (1980) înlocuieşte conceptul de „alcoolism" cu alte două concepte: „abuzul de alcool" şi „dependenţa de alcool" producând „dezagregarea conceptului unitar al alcoolismului în două tulburări separate, cu caracteristici clinice şi prognostice diferite" (Cotter ş.a.,1995, cit. de Epstein, 2001, pp.50-51). DSM III preia, în fapt, criteriile „sindromului de dependenţă la alcool" (SDA) stabilite de un comitet de experţi OMS, condus de Edwards (Edwards, Gross ş.a., 1976). SDA este componentul central al „problemelor legate de alcool" (*alcohol related problems*) (Edwards ş.a., 1976, 1977), concept proteiform ce cuprinde tot spectrul de complicaţii/ consecinţe ale consumului dăunător (*harmful use*) de băuturi alcoolice, ca şi consecinţele lui dezadaptative (somatice, psihiatrice, psihologice şi emoţionale, maritale, sociale, profesionale, de trafic rutier, legale).

SDA este definit prin şapte caracteristici, neunitare, aparţinând unor sectoare diferite ale comportamentului, subiectivităţii psihologice, fiziopatologiei alcoolului şi nu de şapte simptome/ semne dintr-un acelaşi registru, fie acesta comportamental, psihologic, fiziologic etc. Aceasta sugerează polimorfismul simptomatologic chiar şi al acestui sindrom central, nuclear al alcoolismului şi dificultatea de a descrie clinic, în sens clasic, manifestările acestei dependenţe. Aceste caracteristici sunt:

1. ***Ritualizarea repertoriului de consum,*** care devine mai mult sau mai puţin, caracteristic fiecărui pacient, indiferent de context/perioadă a zilei în care bea etc.; cu cât dependenţa devine mai veche, cu atât este mai evidentă tendinţa de fixare a modului de consum, ca şi a numărului de stimuli apţi de a „amorsa" consumul, rămânând, totuşi, loc pentru mici variaţii; această fixare decurge şi din relaţia care se stabileşte între stimulii provocatori ai consumului şi nevoia, din ce în ce mai imperioasă, de a evita apariţia simptomelor neplăcute de sevraj, astfel că se poate observa la unii alcoolici un adevărat orar cotidian al consumului, ca un ritual, nerespectarea lui lăsând loc instalării primelor simptome de sevraj. Astfel, acest simptom este direct legat de cel al cupării simptomelor izolate de sevraj (vezi mai jos).

2. ***Prioritatea comportamentului alcoolofil,*** care, din nevoie recreativă/ anxiolitică/de relaţionare agreabilă cu alţii etc., devine nevoie absolută, chiar cu preţul ignorării efectului nefast asupra consecinţelor somatice (ciroză, pancreatită etc.) diagnosticate deja, cunoscute de individ, sau al procurării banilor necesari pentru băutură, chiar pe căi ilicite etc.

3. ***Perceperea subiectivă de către pacient a compulsiunii de a bea*** se referă la experienţa subiectivă a alcoolicului aflat mereu în faţa tentaţiei de a „mai bea un pahar", tentaţie concomitentă şi în competiţie cu dorinţa de a „nu mai exagera de astă dată", de a bea „doar un pahar", adică de a se controla, aşa cum şi-a propus de atâtea ori. Când nu este cu totul pierdut, controlul consumului este, de cele mai multe ori, mai curând variabil, oricum depăşit într-atât încât starea ebrioasă să se poată instala. În cadrul acestei stări psihologice - limită, ambivalentă se descrie şi *craving*-ul, care poate fi amorsat de stimuli interni (sesizarea subiectivă a primelor semne de sevraj, starea de oboseală, stres etc.) sau externi (mirosul unei băuturi favorite sau imaginea unei sticle cu alcool etc.).

4. ***Instalarea toleranţei*** este percepută de alcoolic drept o capacitate specială de a bea („pot bea chiar după ce toţi sunt sub masă") şi apare la marii băutori ca un stadiu premergător instalării dependenţei fizice, ca premisă biologică a acesteia (adevărată „vocaţie de alcoolic"). Perceperea subiectivă a acestei „înzestrări naturale" are de cele mai multe ori un revers congruent subcultural, care o valorizează ca pe o calitate „bărbătească", constituind un factor suplimentar de învăţare pentru subiecţii adolescenţi/tineri aflaţi în căutarea propriei identităţi, ca şi a afirmării propriei personalităţi în faţa grupului de prieteni. Nu se cunoaşte încă substratul metabolic al dispariţiei toleranţei la vechii dependenţi („X nu mai rezistă ca pe vremuri, acum se îmbată de la primul pahar").

5. ***Apariţia, în mod repetat, a unor simptome mitigate sau izolate de sevraj*** care anunţă sindromul de sevraj care s-ar instala la întreruperea totală şi suficient de îndelungată a consumului. Aceste simptome (tremor, transpiraţii, greaţă, pituite matinale, disforie) apar chiar în cursul nopţii sau oricând în cursul zilei după o întrerupere de câteva ore a-consumului.

6. ***Recurenţa şi cuparea simptomelor de sevraj cu alcool*** este cel mai bine exprimată de nevoia unui „păhărel pentru dregerea" matinală. Alcoolicii cu o carieră veche ajung să „înveţe" să-şi menţină o alcoolemie suficient de stabilă, printr-un ritm adecvat, ritualizat al ingestiei de alcool (vezi criteriul 1), inclusiv prin cunoaşterea intervalului necesar ca „păhărelul" să-şi facă efectul de suprimare a primelor semne incipiente de sevraj, astfel încât ajung să evite cu abilitate apariţia acestora, sau să le cupeze imediat ce apar, menţinând aparenţele sociale intacte pentru multă vreme. Aşa cum arată Edwards şi colab., (1997) SDA este „mai curând o stare caracterizabilă prin plasticitate decât prin fixitate" (p.38) datorită influenţei exercitate asupra modului său de manifestare de către factori sociali sau personali, care îl pot masca clinic o neaşteptat de lungă perioadă prin comportamente ca cele evocate, la care se pot adăuga mici trucuri chiar din registrul medical (hidratare, vitaminizare constantă între ingestiile de alcool, alimentaţie bogată în glucide etc.)

7. ***Perioade scurte de abstinenţă urmate de reluarea consumului cu păstrarea aceluiaşi pattern de consum.*** Mai mult, odată cu reluarea consumului, se reinstalează uneori aproximativ acelaşi stadiu al dependenţei din momentul întreruperii în cazul unei dependenţe intense, o dependenţă care a avut nevoie de ani pentru a se constitui reinstalându-se în câteva zile, sau, dacă dependenţa a fost mai uşoară, sunt necesare săptămâni, chiar luni pentru reinstalarea ei. Alteori, în cazul unei dependenţe severe anterioare începerii perioadei de abstinenţă, la recădere pacientul poate constata că a „pierdut" toleranţa pe care şi-o cunoştea.

Aşa cum subliniază Edwards (1983, cit. de Predescu şi Prelipceanu, 1989) „este posibil ca cineva care nu este dependent să experimenteze serioase probleme legate de alcool" ceea ce constituie „un important corectiv adus tendinţei medicale mai vechi de a vedea doar cazurile avansate de adicţie alcoolică drept importante, în timp ce pacienţii care îşi pierdeau slujba din pricina alcoolului nu erau consideraţi ca „adevăraţi alcoolici" şi deci nici demni de a primi un tratament. În acest context, al recunoaşterii oficiale a nevoii de a conveni asupra unei definiţii global acceptabile a

alcoolismului, comitetul Edwards al OMS (1976, 1977) a propus înlocuirea termenului de alcoolism prin cel de „sindrom de dependenţă alcoolică". Acest comitet a înglobat complicaţiile diverse consecutive consumului sub denumirea generică de „probleme legate de consumul (abuziv) de alcool", aşa cum este preluat în a 9-a revizie a clasificării internaţionale a OMS (1978) şi DSM III (1980).

În ambele clasificări se insistă asupra caracterului compulsiv al necesităţii continue sau periodice de alcool, abuzul de alcool cu consecinţe sociale şi perioade de „black-out", precum şi sindroamele psihiatrice (psihotice, psiho-organice) fiind codificate separat de sindromul de dependenţă.

Epidemiologie

În 1995, în SUA, 52% din populaţie utilizase alcoolul în ultima lună (55,9% în 2006), 17% avusese un episod de beţie acută în ultima lună şi 6% întruniseră criteriile de mari băutori.

Prevalenţa pe durata vieţii pentru abuzul (4,7%) şi dependenţa de alcool (3,8%) este în S.U.A. de aproximativ 8,5% în populaţia generală (Grant, 2006), peste 100 000 de decese fiind cauzate anual de complicaţiile acestei boli.

Riscul pe durata vieţii pentru abuzul de alcool este, la bărbaţi, de 15%, iar pentru dependenţă de 10%, cifrele pentru femei fiind de peste două ori mai mici (Schuckit, 2009). Ţările Europei de Nord şi estice au rate mai mari decât cele mediteraneene, ca şi cele dezvoltate faţă de cele în curs de dezvoltare.

În România, în absenţa unor date epidemiologice certe, specialiştii care se confruntă cu efectele negative asociate consumului abuziv de etanol au constatat o tendinţă de creştere a consumului zilnic de alcool (Vraşti, 2001), creşterea producţiei domestice (neînregistrate) de alcool, creşterea prevalenţei consumului în cantităţi mari, a dependenţei de alcool şi a consecinţelor asociate. Potrivit OMS, în cazul în care nu se vor lua măsuri active de reducere a consumului de alcool, în România se va depăşi un consum anual de 10 litri pe cap de locuitor.

Mai mult, România (împreună cu Ungaria) prezintă cele mai înalte rate ale mortalităţii prin ciroză hepatică alcoolică înregistrate în Europa în 1992 (Edwards şi colab., 1994). O evaluare a calităţii băuturilor alcoolice produse în regim privat (distilate din fructe fermentate) în România a constatat că peste 75% conţineau până la 5% metanol (limita maxim admisă - 0,8%).

Alcoolul şi sănătatea publică

Având în vedere incidenţa în plan medical a consecinţelor consumului abuziv de alcool, antrenând aproximativ 15 % din costurile alocate sistemului de îngrijiri

medicale, aproape că nu există specialitate medicală care să nu se confrunte în practica sa cotidiană cu un anumit tip de patologie indusă de alcool. Există tot mai multe dovezi ştiinţifice care fundamentează ideea conform căreia morbiditatea şi mortalitatea legată de consumul de alcool cresc semnificativ la doze zilnice inferioare cotelor de abuz sau dependenţă (Fiellin, 2000). Se estimează că un consum de peste 30 g de alcool pur pe zi determină o creştere a mortalităţii de 3 ori la bărbat şi de 3,4 ori la femei (Hansen, 1999). Consumul problematic de alcool determină o creştere a morbidităţii secundare traumei, o creştere a complicaţiilor postoperatorii în neurochirurgie (Sonne, Tonnesen, 1992) şi chirurgia colorectală (Tonnesen, 1992). Există o serie de studii care susţin ideea că un consum zilnic de mai puţin de 2 unităţi (*drink*-uri)/zi (1 unitate este aproximativ egală cu o bere, cu un pahar de 200 ml de vin sau cu 30-40 ml de băuturi spirtoase) ar oferi un beneficiu în prevenirea evenimentelor coronariene, atât la bărbaţi, cât şi la femei. Acest beneficiu se pierde, însă, la cantităţi mai mari, obţinându-se un efect contrar, de creştere a tensiunii arteriale (tabelul I).

Problemele de alcool se structurează într-un spectru de manifestări polimorfe. În funcţie de cantitatea zilnică consumată, pacienţii care depăşesc limita admisă, fără însă a întruni criteriile pentru abuz sau dependenţă, sunt consideraţi a avea un consum hazardat sau dăunător. Aceşti doi termeni, reuniţi în categoria de consum la risc, nu au intrat încă în toate sistemele nosologice în general acceptate, în speţă cea americană, promovată de DSM IV, în timp ce clasificarea oficială a OMS o include ca atare, ca echivalent al noţiunii de abuz din DSM IV. Importanţa lor rezidă în faptul că în această zonă se plasează majoritatea consumatorilor problematici, adevăraţii dependenţi reprezentând o minoritate.

TABELUL I

Consumul moderat şi de risc, pe sexe (după Fiellin, 2000)

Consum moderat	Bărbaţi ≤ 2 drink-uri/zi Femei ≤ 1 drink/zi Persoane peste 65 ani ≤ 1 drink/zi
Consum de risc	Bărbaţi > 14 drink-uri/săptămână sau > 4 drink-uri la o ocazie Femei > 7 drink-uri/săptămână sau > 3 drink-uri la o ocazie

Problemele legate de consumul de alcool şi chiar de droguri dure reprezintă o parte importantă a cazuisticii întâlnite în practica serviciilor de îngrijire medicală primară. Se estimează că până la 20% dintre persoanele care se adresează unui medic de familie şi până la 40% dintre pacienţii secţiilor de medicină generală şi chirurgie, fără diferenţe semnificative între specialităţi, au consumul de alcool la originea cererii de asistenţă medicală.

ISTORIA NATURALĂ A ALCOOLISMULUI

Consumul de alcool începe, în culturile de tip vestic, la vârsta de cca 15 ani, un debut mai precoce, cu un consum mai regulat având semnificaţia unui risc crescut de a dezvolta un pattern de tip II (Cloninger), asociat unei evoluţii mai rapide, cu probleme mai multe şi mai grave. Între 18 şi 22 de ani consumul atinge un maxim, asociind diversele probleme secundare abuzului, cca 60% din băieţi au experimentat deja un episod de intoxicaţie acută la 18 ani, iar 30% au avut probleme cu frecvenţa la şcoală sau prezenţa la locul de muncă, sau au şofat intoxicaţi (Schuckitt, 2005, 2009). Abuzul începe/continuă în decada 20-30 de ani, perioadă când, la nivelul populaţiei generale, consumul devine mai moderat, datorită creşterii responsabilităţilor sociale ale individului. Dependenţa apare în intervalul 25-40 ani, decesul secundar alcoolismului cronic, în jurul vârstei de 60 de ani. Între aceste limite apar perioade variabile de abstinenţă/consum controlat temporar, toate combinate cu problemele (medicale – somatice, psihiatrice, ocupaţionale, maritale, legale), secundare consumului. După ani de evoluţie în acest mod, unul din cinci alcoolici se vindecă spontan. Circa jumătate din băutori au, temporar, probleme legate de alcool.

Aproximativ 40-60% din riscul pentru alcoolism este considerat în prezent a fi datorat unei predispoziţii genetice, restul fiind datorat influenţelor interacţiunii predispoziţiei genetice cu influenţele din mediu (atitudini şi modele cultural-familiale de consum, presiunea grupului de socializare primar, niveluri de stres şi capacitatea individuală de *coping* asociată, calitatea suportului social, structura reglementărilor legale privitoare la comercializarea băuturilor alcoolice, nivelul economic şi de sărăcie).

Diagnostic pozitiv. Criterii de diagnostic

Criteriile actuale ale clasificării a ceea ce considerăm în mod obişnuit „alcoolism clinic psihiatric" sunt redate de DSM IV-TR (2000) şi ICD-10 (1989), fiind stadiul mai „rafinat" al criteriilor din ediţiile imediat anterioare.

Categoria „abuz de alcool" nu este în DSM IV-TR un stadiu premergător al sindromului de dependenţă, ci o tulburare de sine stătătoare, dar reziduală, definită prin uzul patologic al alcoolului şi consecinţele sale dezadaptative socio-profesionale. Pe de altă parte, „dependenţa" va presupune, dar nu obligatoriu, sindromul de dependenţă, definit fizio-patologic prin existenţa toleranţei şi a sevrajului (sindromul de întrerupere). „Abuzul" devine în DSM IV-TR uşor diagnosticabil, chiar şi prin existenţa unui singur simptom din lista stabilită (vezi mai jos). „Abuzul de alcool" rămâne în DSM IV o categorie reziduală, cum era şi în DSM III, în sensul în care **poate fi diagnosticată doar după ce a fost exclus diagnosticul de dependenţă la alcool**. ICD-10 utilizează termenul de „utilizare nocivă" în loc de „abuz", în

ciuda recomandării DSM IV de a nu se face această echivalare, diferenţă importantă pentru Babor (1992), între cele două sisteme diagnostice, pentru că **stabileşte importanţa criteriului subiectiv (caracterul de „dăunător" este perceput de pacientul însuşi) vs cel obiectiv (abuzul fiind observat de cei din anturajul alcoolicului şi definit ca atare prin criterii exterioare, mai obiective).**

Pe lângă toleranţă şi „starea psihologică de sevraj", ca parametri ai „sindromului de dependenţă"(p.93), ICD-10 introduce criteriul subiectiv al **compulsiunii de a bea**, integrând criteriile obiective cu cele psihologice, comportamentale, ceea ce constituie o realistă abordare bio-psiho-socială, atât de potrivită adicţiilor la substanţe psiho-active în general. Trebuie reţinut totuşi că dependenţa fizică rămâne stadiul cel mai intens, cel mai grav, codificat separat în ICD-10 ca „sindrom de sevraj"(pp. 95-96), care este regăsit la baza mai tuturor problemelor diverse (*alcohol related problems sau disabilities,* după Edwards) generate de consumul dăunător al băuturilor alcoolice.

CLASIFICAREA CLINICĂ PSIHIATRICĂ

Conceptul strict şi îngust medical, de boală, al alcoolismului este în prezent abandonat (Drummond, 1992; Drew, 1987; Heather, Robertson, 1997 ş.a., cit. de Epstein, 2001).

Majoritatea autorilor par a fi de acord asupra unei abordări globale, de tip bio-psiho-social: ceea ce înţelegem prin „alcoolism clinic (psihiatric)" se referă la o seamă de manifestări diverse, din specii diverse ale comportamentului şi existenţei umane, repartizate neuniform pe un continuum care are la o extremitate SDA, superpozabil bolii/dependenţei fiziologice şi la cealaltă extremitate, dizabilităţile şi problemele diverse generate de abuzul de alcool (Edwards ş.a., 1977). Pe porţiuni variabile şi diferite ale acestui *continuum* putem avea probleme diverse generate de alcool, *concomitente sau nu, chiar independente* de SDA.

Mai mult de atât, se vorbeşte în prezent de ceea ce am putea numi „ideologii specifice" sau „zonale" în acest domeniu, având ca ultim obiectiv justificarea sau construirea unor politici adecvate, eficiente în condiţii culturale, economice, epidemiologice diferite. Australianul Drew (1987), citat de Epstein (2001), critică modelul medical, de boală, pe motiv că promovează tacit incapacitatea persoanelor dependente de a lupta împotriva dependenţei, medicul fiind singurul care le poate trata de pe poziţia unui paternalism care îi reduce pe pacienţi la rolul de subiecţi pasivi. Or, şansele de succes apar doar atunci când pacientul participă alături de terapeuţi la „diminuarea riscurilor consumului", ceea ce se poate realiza prin stimularea „autonomiei, auto-controlului, auto-determinării" dependentului. Adepţii moderni ai definiţiilor cantitative (Kranzler, Babor, Lauerman, 1990) consideră consumul periculos la cantitatea de 40-80 g alcool pur/zi, ceea ce ar permite politici

de depistare precoce prin *screening* şi introducerea intervenţiilor precoce de reducere a nocivităţii consumului, intens promovate în prezent în unele ţări.

Dacă modelul medical se dovedeşte insuficient, se naşte întrebarea: cu ce îl înlocuim?

Edwards, citându-l şi pe Vaillant (1994), consideră foarte utilă perspectiva clinică centrată pe SDA, ca un „unic sindrom nuclear cu infinite variante individuale" (op. cit., p. 50). Tot el inventariază, ca posibile alternative conceptuale, tipologiile moderne (Cloninger, pe baza criteriilor sex, istoric familial, vârsta debutului sau Babor, pe baza vulnerabilităţii şi severităţii, Schuckitt, pe criteriile primar vs secundar). Aşa cum am spus, criteriile oficiale optează pentru prima variantă, propusă de grupul Edwards. Demersul diagnostic va căuta să desluşească, din complexitatea comportamentului alcoolofil existenţa eventuală a SDA şi va inventaria influenţele care modulează *pattern*-ul de consum (haotic, repertorializat, continuu/alternat cu perioade de abstinenţă şi factorii interni, externi, medicali, familiali, ocupaţionali, economici, legali, care determină aceste perioade). Abia în final ne vom gândi la posibila încadrare într-una din tipologiile posibile. Acest demers ne poate conduce la elaborarea unui plan terapeutic adaptat nevoilor pacientului şi resurselor lui de aderenţă la tratament.

Subtipuri ale dependenţei de alcool

Biotipologiile alcoolismului, destul de numeroase de-a lungul timpului, au încercat să structureze categorii definite de criterii diverse sau modele uni-/multidimensionale. Epstein (2001) inventariază tipologiile unidimensionale moderne astfel: după pattern-ul de consum (Jellinek, 1960; Epstein ş.a., 1991), după sex (Del Boca, Hesselbrock, 1996), istoria familială (Hesselbrock ş.a., 1984), după comorbiditatea cu personalitatea antisocială (Hesselbrock ş.a., 1985, Liskow ş.a., 1991) şi vârsta de debut (Irwin, Schuckit, Smith, 1990).

Tipologiile multidimensionale (tip 1 şi 2 Cloninger, A şi B Babor) sunt în prezent mult invocate, fără să fie însă acceptate de sistemele oficiale de diagnostic. Deşi mult dezbătută şi cercetată, tipologia alcoolicilor rămâne o chestiune deschisă, câştigul realizat până în prezent de tentativele citate (dar şi de altele, anterioare, pe care nu le-am mai enumerat, dar care au o reală valoare conceptuală şi istorică) fiind dihotomia tipurilor de alcoolici, care „a consolidat sistemul de clasificare categorial" în domeniul alcoolismului, unică modalitate de a descrie cu acurateţe psihopatologia alcoolismului (Epstein, 2001, p. 61).

Tipul 1 vs 2 (Cloninger, Bohman, Sigvardson, 1981) constituie probabil setul tipologic cel mai cunoscut, în orice caz, cel mai uzitat în cercetare şi „deseori greşit înţeles şi citat, (...) frecvent considerat de specialişti ca tipuri de alcoolism, [...] ceea ce este o concluzie pripită, prematură şi simplistă" (Epstein, 2001, p. 61). De fapt, Cloninger şi colab., aşa cum demonstrează autorul citat, au stabilit două tipuri ale părinţilor biologici ai probanzilor alcoolici şi nu două tipuri de „alcoolism" ca atare! Caracteristicile, definitorii - de altfel - statistic vorbind, ale părinţilor biologici vs adoptivi ai probanzilor care au compus eşantionul ales au fost extrapolate ca parametri a două tipuri distincte ce ar fi caracterizat chiar eşantionul

respectiv, ceea ce nu era adevărat. Cloninger şi colab. (1981), citaţi de Epstein (2001), au studiat datele arhivate privind 862 de alcoolici, bărbaţi suedezi adoptaţi şi au delimitat două tipuri de familii: familii (de fapt părinţi) tip 2, caracterizate prin debut precoce al problemelor datorate consumului şi proporţie crescută de criminalitate la taţii biologici ai probanzilor, în timp ce mamele lor biologice nu erau consumatoare. De aceea tipul 2 a fost denumit şi „limitat la sexul masculin" („male – limited"). Probanzii înşişi, fii ai acestor părinţi, au fost catalogaţi ca băutori moderaţi.

Tipul 1 de familii nu au avut probleme datorate alcoolului nici la taţii biologici şi nici la mamele biologice, probanzii fiind mediu – severi consumatori, dar gradul lor de severitate a fost găsit statistic determinat de statutul socio-economic al părinţilor adoptivi. De aceea a fost denumit „milieu-limited". Aşadar, în acest caz, observaţia critică a lui Epstein este ea însăşi criticabilă întrucât tipul 1 descris de Cloninger şi col. se referă, de această dată, chiar la probanzii lotului cercetat, definiţi însă prin raportare la criteriul exterior familial.

Într-un alt studiu, citat de Epstein (2001), Bohman, Sigvardson, Cloninger (1981) au evaluat datele unui număr de femei suedeze adoptate, problemele legate de alcool fiind predominante la părinţii biologici ai probandelor provenind din familii de tip 1, ceea ce a dus la concluzia că femeile alcoolice ar aparţine tipului 1 şi că alcoolismul feminin ar fi mai omogen decât cel masculin (care prezintă cele două tipuri de mai sus). Din păcate, eşantionul femeilor adoptate a cuprins doar 5 persoane (Hill, 1994), ceea ce limitează drastic semnificaţia statistică. Deşi amplu citate şi acceptate ca dovezi ale celei mai valabile tipologii a alcoolismului (Epstein, 2001), studiile lui Cloninger nu au fost multă vreme replicate (*ibid.*) şi nici nu au fost recunoscute de comunitatea internaţională a alcoologilor. În plus, pe lângă criticile aduse, practica clinică a dovedit că cele două subtipuri ale lui Cloninger nu acoperă toată cazuistica persoanelor dependente de alcool (Schuckit, Irwin,1989). În acest sens, un studiu a găsit, într-un lot de 278 de alcoolici, circa 20% de subiecţi care nu aparţineau tipologiei Cloninger/Babor, ceea ce ar sugera, odată în plus, heterogenitatea tipologică a alcoolicilor şi dificultatea clasificării lor categoriale (Mihăilescu, 2005).

Un deceniu şi jumătate mai târziu studiul a fost replicat de aceeaşi echipă pe 577 de bărbaţi şi 660 de femei din Suedia adoptaţi precoce de familii neînrudite cu subiecţii lotului (Sigvardsson, Bohman, Cloninger, 1996). *Background*-ul genetic şi de mediu al adoptaţilor a fost clasificat prin proceduri identice, calibrate prin analiză ca în studiul princeps. Concluzia a fost că tipul 1 şi 2 de alcooolism sunt forme clinice distincte de alcoolism care au cauze independente, dar care nu se exclud reciproc. Mai trebuie menţionat că tipologia 1 vs 2 (A vs B, după Babor) nu a fost adoptată de sistemele oficiale de clasificare.

Aceste studii demonstrează dificultatea stabilirii de categorii sigure, operaţionale în cadrul a ceea ce numim „alcoolism", fapt care confirmă lipsa de omogenitate a populaţiei de alcoolici din multiple puncte de vedere (evoluţie, sex, pattern de consum, tipuri de complicaţii somatice şi psihiatrice, comorbidităţi pe axa I, II sau III, răspuns terapeutic), diversitatea factorilor care se cer a fi sistematizaţi de o posibilă clasificare neputând fi probabil rezolvată deocamdată decât de dihotomia familial vs „dobândit". Modelul medical îşi dovedeşte insuficienţa, ca abordare globală, în cazul „alcoolismului" aşa cum chiar Jellinek lăsa să se înţeleagă. Acest model poate fi aplicat numai complicaţiilor medicale ale alcoolismului, care pot fi evaluate pe canavaua modelului medical, fiind de cele mai multe ori afecţiuni cu etiologie alcoolică (ciroza, polinevrita toxică, tulburarea amnestică, demenţa etc.). În faţa acestui truism evident nu ne-ar rămâne decât să acceptăm abordări diferite pentru dimensiuni diferite ale „alcoolismului" (cuvânt pe care ar trebui să-l punem între ghilimele ori de câte ori îl utilizăm).

Epstein conchide sugestiv asupra problemei fiabilităţii formulelor diagnostice pe care le folosim în cazul alcoolismului:

„Un lucru e clar – clasificarea tulburărilor de utilizare a alcoolului şi a dependenţei, deşi istoric bazate pe un model medical, nu sunt atât de net delimitate ca alte sindroame medicale care au etiologii mai evidente, evoluţie previzibilă şi manifestări similare la toţi pacienţii. Tulburările de utilizare a alcoolului şi dependenţa nu sunt la fel de clar clasificate ca alte tulburări psihiatrice. Simptomele clasice ale schizofreniei, de exemplu, implică halucinaţii şi deliruri care nu sunt sub controlul pacientului. Pentru a deveni dependent de alcool, totuşi, un individ trebuie să caute şi să consume alcool într-un mod regulat. Ideea că un comportament dictat de voinţă poate fi clasificat ca boală este dificil de reconciliat (cu modelul medical). **Doar finalul procesului, toleranţa şi simptomele de sevraj legate de dependenţa fiziologică de alcool, sunt mai uşor de acceptat ca o stare de boală**" (op. cit., p. 58, sublinierea mea).

Tabloul clinic al intoxicaţiei şi sevrajului

Intoxicaţia acută (beţia acută) se manifestă prin euforie, dezinhibiţie comportamentală, verbală, dislalie, labilitate emoţională, ataxie.

Supradoza se manifestă prin comă, mioză, depresie respiratorie, edem pulmonar grav (în cazuri deosebit de grave cu spume la gură), cianoză, piele vâscoasă, cleioasă, rece, hipotermie, hipotensiune arterială, care continuă să se prăbuşească odată cu adâncirea anoxiei, când pupila se dilată, aritmii cardiace.

Sevrajul necomplicat

Sevrajul, în forma severă, se complică cu *delirium tremens* (care complică sevrajul la circa 1-5% din cei cu sevraj). Apare la circa 72 ore după întreruperea consumului (sau mai târziu). Simptomele apar la câteva ore după întrerupere şi constau în:

– tremurături ale extremităţilor,

– febră, tahicardie, hipertensiune arterială.

Apoi, la 12-24 ore, apar:

– anxietate, agitaţie psiho-motorie, halucinaţii/iluzii vizuale (mai rar şi halucinaţii auditive), deshidratare, semne intense de hipersimpaticotonie (tremor, HTA, febră peste 39°C), confuzie agitată, necesitând chiar contenţie temporară, fragmente delirante.

O altă complicaţie poate fi apariţia crizelor epileptice simptomatice (*rum fits*) care apar la 48-72 ore după întreruperea consumului, la marii băutori, cu carieră veche de alcoolism şi care pot anunţa sevrajul. Pot apărea şi izolat.

Mortalitatea în *delirium tremens* este de 15-20%, în primele 48 ore, tulburarea constituind urgenţă medicală care trebuie tratată în serviciul de terapie intensivă. Se remite în 1-5 zile cu tratament complex, adecvat.

Tabloul clinic descris mai sus este, în fapt, întâlnit mai frecvent la marii băutori cronici, cu comorbidităţi somatice multiple. În mod curent, în societatea actuală, sevrajul ia forme mai uşoare, cu atât mai mult cu cât este vorba de indivizi cu un stil de viaţă apropiat de cel normal, care presupune o alimentaţie suficientă, echilibrată şi integrare socială bună, în ciuda dependenţei. Schuckit (2009) remarcă acest aspect, care face ca descrierile clasice din tratatele de psihiatrie să nu mai coincidă cu cazuistica de astăzi, când sevrajul poate mima doar un sindrom pseudo-gripal sau o stare de „mahmureală" ceva mai accentuată. Aceasta face ca tratmentul să fie mult mai redus (administrare de tiamină, hidratare, anxioliză prin suport psihoterapic, eventual hipnoinducţie, odihnă, abţinere de la medicaţii psihotrope incisive).

MARKERI BIOLOGICI ÎN ALCOOLISM*

Markerii biologici propuşi în detectarea uzului de alcool nu au dovedit o valoare predictivă sigură, pozivă sau negativă. Unii dintre ei au o oarecare sensibilitate în detecţia uzului de alcool.

Timpul de înjumătăţire al alcoolului este scurt, de 3-4 ore, ceea ce face detectarea în ser sau urină dificilă după câteva ore de la încetarea consumului. *Markerii* biologici au fost cercetaţi tocmai pentru a suplini această particularitate a alcoolului, precum şi pentru a detecta consumul, îndeobşte minimizat sau negat de alcoolici.

Volumul celular mediu (MCV), gamma glutamil-transferaza (GGT) şi alte enzime hepatice sunt deja acreditate cu valoare diagnostică, în clinică, a consumului abuziv de alcool. Alte teste sunt încă în etapa de cercetare pentru confirmare (transferina carbohidrat deficientă - CDT, acetaldehida asociată hemoglobinei - HAA), scorul pentru detecţia precoce a consumului de etanol - EDAC Score şi fosfatidil etanolul seric-Ptd-EtOH). Niciunul dintre aceste teste nu şi-a dovedit încă acurateţea şi nicio sensibilitate sau specificitate de 100%, cu excepţia măsurării directe a valorii de etanol în sânge sau respiraţie (BAC).

Categorii de markeri:

În funcţie de mecanismul aparent de acţiune *markerii* utilizaţi în detecţia uzului de etanol au fost împărţiţi în trei grupuri.

A) *Markeri* ai efectului toxic.

---

* Secţiune redactată în colaborare cu dr. Elena Călinescu.

Aceştia sunt: volumul corpuscular mediu al hematiilor (MCV), gamma glutamil-transferaza (GGT) şi scorul pentru detecţia precoce a consumului de etanol (EDAC Score).

Mecanismul prin care etanolul induce creşterea acestor teste nu este clar.

B) *Markerii* indirecţi: transferina carbohidrat deficientă (CDT) şi 5-hidroxitriptophol (5HTOL). Efectul etanolului asupra enzimelor provoacă creşterea nivelului acestor markeri.

C) *Markerii direcţi* (*markeri* ai consumului recent de alcool): măsurarea concentraţiei de etanol în sânge sau în respiraţie (BAC), fosfatidil etanolul seric (Ptd-EtOH seric), etil glucuronidul, esterii etilici ai acizilor graşi (FAEEs) şi acetaldehida asociată hemoglobinei (HAA). Ei reflectă schimbările fiziologice datorate consumului repetat de alcool, de aceea sunt în general crescuţi, după consumul regulat al unor cantităţi relativ ridicate de alcool. Mecanismul de formare a acestor markeri direcţi este prin metabolizarea chimică a etanolului sau a principalui său metabolit, acetaldehida.

A) MARKERI AI EFECTULUI TOXIC

1. Volumul corpuscular mediu (MCV)

Studiile arată că 90% dintre persoanele de ambe sexe cu uz de etanol ce au recunoscut un consum de etanol mai mare de 80 g/zi prezintă MCV crescut în comparaţie cu pacienţii cu hepatopatie non-alcoolică sau cu subiecţii sănătoşi. Specificitatea acestui *marker* este scăzută, dar sensibilitatea sa ca *marker* pentru uzul susţinut de etanol se situează între 30% şi 50%. Este util pentru identificarea consumului dacă este asociat cu GGT sau CDT. Nu este un bun indicator al recăderii pentru că are o perioadă lentă de reacţie (studiile au arătat că se normalizează după 4-6 luni de abstinenţă).

Macrocitoza ce nu este asociată cu deficienţa de folaţi sau boala hepatică apare la majoritatea persoanelor cu uz de etanol, frecvent fără a fi însoţită de anemie şi este, deocamdată, un efect inexplicabil al consumului de etanol. Pe cale de consecinţă s-a ajuns la concluzia că etanolul exercită o acţiune toxică directă asupra dezvoltării eritroblastului ce duce la macrocitoză.

Există şi alte substanţe ce pot duce la macrocitoză şi interferă cu valoarea acestui *marker* în detecţia uzului de etanol. S-a dovedit că fumatul creşte MCV similar etanolului. De asemenea, valoarea MCV este dependentă de vârstă şi de utilizarea anticonvulsivantelor ce poate duce la teste fals-pozitive. Aceste interferenţe limitează utilizarea MCV-ului independent de ceilalţi *markeri* (Javors et al, 2003). **MCV asociat cu GGT şi CDT devine un indicator obiectiv al consumului ridicat de alcool** definind cazul ca pozitiv, dacă toate au valorile crescute (Peterson, 2004, Allen, Litten, 2001).

2. γ-glutamil-transferaza (GGT)

Este considerată unul dintre *markerii* care determină cel mai precoce consumul mare de alcool (Holt, 1981). Valoarea GGT în ser a fost cel mai utilizat *marker* al abuzului de etanol. GGT este o enzimă glicoproteică a membranei celulare ce catalizează transferul grupărilor γ-glutamil între peptidele γ-glutamil şi alte peptide mici sau aminoacizi. În mod normal această enzimă joacă un rol important în transportul aminoacizilor prin membrana celulară, în sinteza de proteine şi în reglarea nivelului de glutation tisular. Activitatea GGT este ridicată în mod normal la nivelul rinichiului şi este mai puţin intensă la nivelul pancreasului, ficatului şi prostatei. Nivelurile GGT-ului seric la subiecţii sănătoşi sunt uşor mai ridicate la bărbaţi decât la femei.

Creşterea nivelului seric al GGT se datorează probabil unei combinaţii între inducţia enzimelor hepatice şi efectelor toxice asupra membranei hepatocitare. Unul dintre efectele precoce ale uzului de etanol este injuria microzomală hepatică. Nivelurile serice ridicate de GGT revin la normal după o perioadă de abstinenţă de aproximativ 2-3 săptămâni. Cantitatea minimă de etanol necesară pentru a creşte nivelul de GGT este de 75 g/zi, în ultimele 30 de zile anterioare evaluării. Sensibilitatea şi specificitatea GGT pentru uzul de etanol variază de la un studiu la altul, în funcţie de periodicitatea şi nivelul consumului de etanol în populaţia studiată. Per total, sensibilitatea GGT la uzul de etanol variază între 50% şi 77%, în timp ce specificitatea este mai scăzută.

Factorii ce pot influenţa nivelurile de GGT sunt fenobarbitalul şi clorpromazina, care cresc nivelul de GGT. Nivelurile de GGT variază în funcţie de vârstă şi de indicele de masă corporală: subiecţii cu vârste sub 20 de ani, ce consumă o cantitate de etanol mai mare de 80 g / zi, nu prezintă nivele de GGT crescute, dar cantitatea de alcool consumată de către subiecţii în vârstă este corelată cu nivelul GGT.

De asemenea, GGT s-a dovedit a avea o specificitate mai mare la persoanele cu uz cronic de etanol şi indice de masă corporală crescut. GGT creşte la circa trei sferturi dintre alcoolici înaintea apariţiei semnelor clinice de suferinţă hepatică. Suferinţa hepatică non–alcoolică determină însă creşterea nivelurilor GGT, ca şi transaminazele, considerate şi ele, mai de mult, *markeri* ai alcoolismului, dar cu mică specificitate. TGP creşte la 32-77% dintre alcoolici, TGO (SGOT) la 50% (Holt, 1981). Rata SGPT/SGOT este mai sensibilă decât fiecare dintre ele în parte: peste 2 este probabil un consum crescut de alcool, sub 1 sugerează o altă etiologie (Sharpe, 1996). Trebuie menţionat faptul că nivelul GGT (SGPT) este lipsit de acurateţe ca *marker* independent dar este considerat a fi util în combinaţie cu nivelul CDT sau/şi creşterea VCM (Javors et al, 2003).

3. Scorul pentru detecţia precoce a consumului de etanol (EDAC Score)

Această metodă are o acurateţe ridicată, dar nu a fost implementată în clinică din cauza naturii complicate a analizei, care necesită şi existenţa unui grup de con-

trol, format din subiecţi sănătoşi, pe lângă subiecţii cu uz de etanol cercetaţi. Acest test a fost utilizat cu succes de la mijlocul anilor '90 ai secolului trecut pentru a evalua uzul de alcoool şi a monitoriza complianţa pacienţilor. Varianta de test ce utilizează 13 *markeri* include următoarele măsurători: Na, Cl, K, bilirubina, proteine totale, albumină, GGT, AST, MCV, numărul de celule albe, monocite, colesterol total, HDL. Valoarea acestui test în studiile de cercetare arată utilitatea combinaţiei de *markeri* cu timpi de înjumătăţire diferiţi. Sensibilitatea şi specificitatea acestui test în evaluarea consumului de etanol sunt încă în studiu (Javors et al, 2003).

B) MARKERI INDIRECŢI

1. Transferina carbohidrat deficientă (CDT)

Potrivit unui mare număr de studii din ultimii 15 ani, CDT are cele mai ridicate rate ale specificităţii şi sensibilităţii dintre *markerii* consumului de etanol, în special la bărbaţi (Javors, 2003; Petersen, 2004). Funcţia fiziologică a transferinei este de a lega şi transporta fierul către celulele din diverse ţesuturi.

Observaţia iniţială obţinută cu ajutorul focalizării izoelectrice arată că în serul pacienţilor cu uz cronic de etanol se găseşte o concentraţie ridicată a unor izoforme de transferină cu valori pI (punct izoelectric) ridicate în urma existenţei unui număr mai mic de reziduuri de acid sialic - de unde termenul de transferină carbohidrat-deficientă. Izoformele de transferină cu niveluri ridicate în serul pacienţilor cu uz cronic de etanol sunt asialo- şi disialotransferina.

Într-un studiu relativ recent (1996, 1997) efectuat pe 1683 de subiecţi (*WHO/ISBRA Collaborative Study*), sensibilitatea şi specificitatea au fost 60% şi respectiv 92% pentru bărbaţi şi 29%, respectiv 92% la femei. Nu există o diferenţă semnificativă statistic între bărbaţi şi femei pentru performanţa CDT, fapt ce sugerează că CDT are o responsivitate identică pentru ambele sexe la un consum de alcool similar. În ce priveşte vârsta, subiecţii cu vârste sub 20 de ani nu prezintă creşteri ale nivelului CDT, indiferent de cantitatea de etanol consumată. În mod interesant, subiecţii cu indice de masă corporală scăzut (< 20 kg/m^2) au avut cel mai mare nivel al CDT, indiferent de cantitatea de etanol consumată.

Se pare că uzul altor substanţe psihoactive, în afară de etanol, nu influenţează nivelul de CDT.

S-au folosit mai multe metode pentru detecţia nivelului de CDT în ser. În prezent este disponibil un kit comercial (%CDT BioRad) ce se bazează pe un sistem de detecţie ELISA cu separare pe microcoloane.

Nivelul CDT pare să fie cel mai bun *marker* şi pentru monitorizarea uzului de etanol. Consumul unei cantităţi de etanol între 50 g şi 80 g/zi, pentru cel puţin o săptămână, creşte nivelul CDT la subiecţii ce nu consumă etanol în mod obişnuit, iar timpul de înjumătăţire al CDT după ce se începe abstinenţa este de două săptămâni.

Datele sugerează că o creştere cu aproximativ 30% a nivelului-limită obţinut în perioada de abstinenţă indică reluarea consumului, în timp ce o scădere cu 30% a nivelului de CDT de la valoarea din timpul perioadei de consum, indică revenirea la abstinenţă. **CDT detectează, cu cea mai bună acurateţe, recăderea la consumul mare de alcool la pacienţii aflaţi în tratament** (Allen, Litten, 2001).

2. 5-Hidroxitriptophol (5HTOL-ul urinar)/5HIAA

Măsurarea 5HTOL-ului urinar a fost propusă ca *marker* pentru uzul foarte recent de etanol. În mod normal 5HTOL-ul este un metabolit secundar al serotoninei. Metabolitul principal al serotoninei este acidul 5-hidroxiindolacetic (5HIAA). Uzul recent de etanol modifică raportul 5HTOL/5HIAA din urină, pentru un număr de ore după eliminarea etanolului. Aproximativ 99% din 5HTOL-ul urinar este conjugat ca sulfat sau ca sare a acidului glucuronic, posibil datorită solubilităţii 5HTOL-ului, atât în apă cât şi în lipide.

Uzul recent de etanol duce la o creştere a 5HTOL-ului urinar şi o scădere corespunzătoare a valorii 5HIAA în urină. Această schimbare metabolică este probabil datorată creşterii raportului NADH/NAD^+ de către etanol sau prezenţei acetaldehidei, ambele având un rol în inhibiţia aldehid-dehidrogenazei.

Două studii clinice recente susţin utilizarea acestui marker ca indicator pentru uzul recent de etanol. Într-un grup de 69 de subiecţi abstinenţi la etanol, valorile raportului 5HTOL/5HIAA a variat între 4 şi 17 pmol 5HTOL/nmol 5HIAA. Valoarea de 20 a fost propusă ca limită superioară a normalului (neconsumatori, consumator ocazional), iar valorile >20 indică uzul recent de etanol în cantitate mare. Utilizând aceste criterii, probabilitatea statistică a unui rezultat fals-pozitiv este mai mică de 0,001. Un alt grup de investigatori a efectuat un studiu pe 15 subiecţi ce au încercat să se abţină de la uzul de etanol de-a lungul unei perioade de 6 luni. S-a descris o corelaţie între raportul crescut de 5HTOL/5HIAA şi valori crescute ale CDT, sugerând astfel că cele două măsurători ar putea fi folosite în mod complementar pentru detecţia recăderii la pacienţii dependenţi de etanol.

Există şi alte substanţe ce inhibă aldehid dehidrogenaza şi pot creşte astfel raportul 5HTOL/5HIAA. De exemplu disulfiramul, inhibitor al aldehid dehidrogenazei, creşte raportul 5HTOL/5HIAA. Un alt studiu, în schimb, a evidenţiat o serie de situaţii în care era de aşteptat să se modifice raportul 5HTOL/5HIAA dar aceasta nu a survenit. Ingestia de banane, ce sunt bogate în serotonină, sau prezenţa tumorilor carcinoide ce produc serotonină a determinat creşterea secreţiei de 5 HTOL, dar raportul 5HTOL/5HIAA nu s-a modificat semnificativ. Concentraţii ridicate de serotonină sunt de asemenea prezente în roşii şi ananas.

Acest *marker* nu a fost încă suficient de bine testat, iar valori ale sensibilităţii şi specificităţii sale nu au fost încă publicate în literatură (Javors et al, 2003).

C) MARKERI DIRECŢI

1. Concentraţia de alcool din sânge/respiraţie

Măsurarea directă a concentraţiei de alcool în sânge sau în alte lichide corporale precum saliva, urina sau transpiraţia este o metodă specifică de detecţie a uzului acestuia. Etanolul ingerat este absorbit foarte rapid din stomac şi intestin şi se distribuie în masa totală de apă a organismului. Aproximativ 80% din etanolul ingerat este metabolizat în ficat la acetaldehidă iar apoi niveluri sanguine de etanol şi acetaldehidă scad rapid odată cu întreruperea ingestiei de alcool.

Timpul de înjumătăţire al etanolului şi acetaldehidei este de aproximativ 3-4 ore. Rata totală de eliminare a etanolului este dependentă de ratele metabolismului şi excreţiei precum şi de concentraţia de etanol prezentă în sânge la momentul întreruperii consumului. Rata maximă de eliminare este de aproximativ 15 mg%/oră în faza post-absorbţie. Prin urmare eliminarea completă a etanolului la un nivel sanguin de 100 mg%, nivelul maxim legal în multe state, durează aproximativ 6 ore. Aceste măsurători au o valoare limitată în *screeningul* populaţiei generale, dar sunt utile în scop forensic.

Etanolul poate fi, de asemenea, măsurat în urină, salivă sau transpiraţie, dar aceste măsurători sunt mult mai puţin frecvent utilizate. Etanolul este prezent în urină mai mult timp decât în sânge, dar relaţia între nivelul urinar şi cel sanguin nu este întotdeauna proporţională. Nivelul sanguin de etanol poate fi determinat prin teste de laborator foarte sensibile ce sunt deja disponibile pe piaţă (Javors et al, 2003).

2. Fosfatidil-etanolul sanguin (Ptd-EtOH)

Ptd-EtOH este un fosfolipid ce se formează doar atunci când în sânge sunt prezente fosfolipide, fosfolipaza D (PL-D) şi etanolul. În mod normal acţiunea catalitică a PL-D asupra fosfolipidelor produce acid fosfatidic. În prezenţa etanolului are loc substituţia etanolică a grupării fosfat a fosfolipidelor. Ca rezultat, Ptd-EtOH este format în locul acidului fosfatidic. Fenomenul este baza biochimică a formării acestui *marker* potenţial util. În ceea ce priveşte sensibilitatea acestui test s-a stabilit că o singură doză de 50 g etanol nu produce niveluri detectabile, dar o cantitate de 50 g/zi timp de mai multe zile va determina niveluri crescute (Javors et al, 2003).

3. Etil glucuronidul

În urma ingestiei de etanol acesta este metabolizat iniţial oxidativ. Aproximativ 0,5% din etanolul ingerat este conjugat cu acidul glucuronic şi rezultă un metabolit non-volatil, solubil în apă ce se numeşte etil glucuronat şi poate fi izolat şi cuantificat în urină şi ser. Etil glucuronidul a fost de asemenea măsurat în probe de păr prelevat de la indivizii cu uz recent de etanol. Acesta nu se izolează în serul sau urina indivizilor ce nu au fost expuşi recent la etanol. Formarea etil glucuronidului este

dependentă de prezenţa etanolului în circulaţie şi are vârful la aproximativ 3 ore de la atingerea vârfului concentraţiei de etanol. Prin urmare etil glucuronidul a fost propus ca potenţial marker pentru uzul de etanol. Etil glucuronidul poate fi detectat în urină pentru cel puţin 80 de ore la pacienţii spitalizaţi pentru sevraj alcoolic (Javors et all., 2003).

Nu există o corelaţie directă între nivelul urinar de etil glucuronid şi concentraţiile sanguine de etanol. Acest fapt limitează utilitatea acestui *marker* la cea a unui index calitativ al uzului recent de etanol. A fost descrisă utilitatea metodei ELISA cu anticorpi policlonali pentru determinarea nivelului de etil glucuronid în sânge şi urină. Specificitatea testului a fost de 91,6% pentru probele serice şi 76,8% pentru probele de urină, în timp ce sensibilitatea testului a fost de 90,5% pentru probele sanguine şi 75,7% pentru probele urinare (Javors et al, 2003).

4. Esterii etilici ai acizilor graşi (FAEEs)

Etanolul este metabolizat atât pe căi oxidative cât şi neoxidativ. Pe calea neoxidativă, prin esterificarea etanolului şi acizilor graşi rezultă FAEEs. Concentraţii măsurabile de FAEEs sunt în mod normal prezente doar în circulaţia utilizatorilor de etanol, în ficatul şi creierul deteriorate de abuzul de etanol. Formarea FAEEs contribuie parţial la toxicitatea asupra SNC şi asupra altor organe, ce este asociată cu abuzul cronic de etanol.

Nivelurile de FAEEs din sânge pot fi utilizate ca *markeri* atât pentru uzul cronic, cât şi pentru cel acut de etanol. La subiecţii participanţi la un studiu cărora li s-a dat să consume băuturi alcoolice într-o cantitate măsurată pe o perioadă de 90 de minute, s-a constatat o creştere a nivelului seric de FAEEs paralelă cu concentraţia serică de etanol. Nivelul seric de FAEEs a rămas măsurabil pe o perioadă de 24 de ore de la ingestia de etanol. Chiar şi la subiecţi cu o concentraţie serică scăzută de etanol (<0,10 g/l) FAEEs sanguin a putut fi determinat, demonstrând astfel că măsurarea FAEEs reprezintă un *marker* sensibil pentru expunerea la etanol. Deoarece timpul de înjumătăţire estimat al FAEEs în ţesutul adipos este semnificativ mai mare decât cel al etanolului (16 ore vs 4 ore), prezenţa concentraţiilor măsurabile de etanol în acest ţesut, reprezintă un *marker* valoros pentru uzul anterior de etanol. Analiza concentraţiilor FAEEs în ţesutul adipos, uşor de obţinut la necropsie, reprezintă un *marker* al uzului de etanol anterior decesului.

Conţinutul de acizi graşi al FAEEs este specific ţesutului, cu diferiţi acizi graşi prezenţi în FAEEs din sânge, ficat, pancreas şi alte ţesuturi. Nivelul unui anumit acid gras poate de asemenea să difere în funcţie de frecvenţa abuzului de etanol. De exemplu, nivelul oleatului etilic (E 18:1) este mai mare la alcoolicii cronici faţă de consumatorii intermitenţi de etanol, astfel oferind un *marker* ce ar putea ajuta la diferenţierea *pattern*-urilor de abuz alcoolic. Măsurarea unui nivel al arahidonatului etilic (E 20:4) mai mare de 200 pmol/g în ficat şi/sau ţesut adipos este o dovadă a ingestiei de etanol antemortem. FAEEs au fost de asemenea măsuraţi în probe de

păr. Măsurarea FAEEs în meconiu a fost descrisă recent ca marker pentru abuzul de etanol în al doilea trimestru de sarcină (Javors et al, 2003).

5. Acetaldehida asociată hemoglobinei (HAA)

Acetaldehida este produsul catabolic major al metabolismului etanolic. După ingestia de alcool acetaldehida circulă în plasmă sau pătrunde în eritrocite pentru a rămâne în interiorul acestor celule ca un compus liber instabil şi cu durată de viaţă scurtă (Javors et al, 2003).

Acetaldehida se distribuie preferenţial în eritrocit, probabil ca un analog al CO_2 şi precum CO_2 are o afinitate crescută pentru Hb. În acelaşi timp acetaldehida se leagă de un număr de proteine plasmatice, inclusiv albumina şi hemoglobina, pentru a forma produşi stabili proteină-acetaldehidă. Combinaţia celor două forme de acetaldehidă, liberă şi legată de proteine este denumită cantitatea totală de acetaldehidă prezentă în sânge. Voluntarii sănătoşi ce ingeră cantităţi moderate de etanol prezintă concentraţii ale acetaldehidei libere (plasmatică şi eritrocitară) ce au un vârf la 30 de minute de la sfârşitul ingestiei. Nivelul acetaldehidei libere revine la valoarea iniţială în aproximativ 3,5 ore. Acetaldehida legată de proteine, din care 90% este reprezentată de forma legată de hemoglobină, rămâne la niveluri ridicate pentru o perioadă de aproximativ o lună.

Măsurarea acetaldehidei legată de proteine are însemnătate pentru evaluarea comportamentului persoanelor cu uz de etanol comparabilă cu măsurarea hemoglobinei glicozilate în diabetul zaharat.

COMBINAŢII DE TESTE

Unele studii arată că o combinaţie de teste pentru identificarea uzului de alcool ar duce la rezultate de înaltă sensibilitate dar de specificitate scăzută. De exemplu combinaţia CDT (transferina carbohidrat-deficientă) şi GGT duce la un rezultat cu sensibilitate înaltă fără a scădea specificitatea pentru consumul ridicat (> 60g/zi). Testele au fost asociate astfel încât dacă un test este pozitiv, întreaga combinaţie este considerată pozitivă, dar ambele teste trebuie să aibă un rezultat negativ sau normal pentru ca rezultatul întregii combinaţii să fie considerat negativ (Javors et all., 2003). Un alt grup de investigatori a foslosit aceeaşi strategie şi a ajuns la concluzia că rezultatele combinaţiei de teste au o acurateţe mai mare decât fiecare test luat separat, pe baza calculului sensibilităţii şi ratei probabilităţii la o specificitate de 0,85 şi prin comparaţia statistică a ariilor de sub curbele ROC. De asemenea, combinaţia CDT şi GGT prezintă o corelaţie statistică cu uzul de etanol mai ridicată decât nivelul de CDT şi GGT luate separat.

Aplicaţii clinice

CONFIRMAREA SUSPICIUNII DE ABUZ ETANOLIC

Este bine cunoscut faptul că testele iniţiale de screening cele mai utile în identificarea abuzului de etanol sunt GGT, creşterea fracţiunii HDL colesterol şi AST. Într-adevăr creşteri ale nivelurilor AST şi HDL C sunt asociate cu creşteri ale CDT, în timp ce creşterea GGT se asociază cu un nivel ridicat al HAA. Prin urmare, în prezenţa suspiciunii de abuz etanolic, CDT şi HAA sunt teste optime pentru confirmarea acestuia.

SCREENINGUL ABUZULUI ETANOLIC ÎN POPULAŢIA GENERALĂ

Scorul pentru detecţia precoce a uzului de etanol (EDAC Score) a fost recent evaluat ca modalitate de *screening* pentru a stabili uzul de etanol pe un eşantion de 1680 de persoane. 93% din subiecţi au avut un scor negativ. Cei 7% (n=134) ce au avut un rezultat pozitiv la testul EDAC au fost ulterior testaţi secvenţial pentru CDT şi HAA. 16% (22/134) au avut un test de confirmare pozitiv. Dintre aceşti 16%, 41% (9/22) nu au prezentat un nivel ridiat al enzimelor hepatice sau HDL-C. Aceste rezultate sugerează că scorul pentru detecţia precoce a consumului de etanol (EDAC Score) poate fi o unealtă de *screening* eficientă a persoanelor cu tulburări legate de alcool, prin identificarea atât a subiecţilor cu enzime hepatice şi HDL-C cu nivel normal, cât şi a celor cu un nivel crescut al acestora (Javors, 2003).

Examinarea de rutină a stării generale de sănătate

Nivelul CDT poate oferi informaţii deosebit de utile medicilor în abordarea pacienţilor cu afecţiuni preexistente (Javors, 2003). Rezultatele acestui studiu au arătat că 57% dintre persoanele ce suferă de diabet şi hipertensiune arterială consumă alcool, dar mai puţin de 20% au fost întrebaţi de consumul de alcool de către medicul lor. Aceste rezultate sugerează că efectuarea dozării CDT precum şi un istoric al uzului de etanol ar trebui efectuate ca parte a examinării iniţiale la prezentarea la medicul generalist. Studii recente au raportat, de asemenea, o corelaţie semnificativă între concentraţia plasmatică a HDL şi *biomarkeri* ai uzului

nociv de etanol. Pe baza acestor studii HDL-C ar putea fi utilizat ca *marker* de rutină pentru uzul recent excesiv de etanol şi niveluri ridicate ale HDL-C ar trebui să fie un semnal de alarmă pentru clinician în vederea investigării *pattern*-ului recent al uzului de etanol.

Monitorizarea abstinenţei şi recăderilor

O modificare a nivelului CDT poate fi utilizată ca unealtă de evaluare a tratamentului persoanelor cu tulburări legate de uzul de alcool, deoarece nivelul CDT se modifică odată cu statusul etanolic. Pacienţii abstinenţi au în medie o scădere cu 30% a nivelului CDT, în timp ce pacienţii ce recad au o creştere cu 30% a nivelului CDT, recăderea fiind definită ca 2 zile în care s-a consumat etanol pe perioada ultimelor 2 săptămâni. Măsurarea simultană a CDT şi GGT ar putea fi utilizată pentru a îmbunătăţi detecţia recăderilor (Javors, 2003).

În plus, faţă de măsurarea nivelului CDT, determinarea scorului pentru detecţia precoce a consumului de etanol (EDAC Score) şi AAH au fost recent evaluate la un grup de pacienţi după externarea din spital. La pacienţii ce au prezentat recădere, scorul EDAC a înregistrat o sensibilitate de 52%, mai mare decât sensibilitatea CDT (19%) şi AAH (16%). Acest studiu arată, în concluzie, că utilizarea în combinaţie a 2 sau 3 biomarkeri de abuz etanolic îmbunătăţeşte detecţia recăderilor (Javors, 2003).

APLICAŢII ÎN MEDICINA LEGALĂ

A fost demonstrată utilitatea analizei FAEEs din firul de păr în evidenţierea uzului de etanol la pacienţii decedaţi. Şi valoarea CDT pare să fie stabilă post-mortem în serul pacienţilor pe o perioadă de mai multe ore de la deces şi poate fi utilă în afirmarea expunerii cronice la etanol, anterior morţii (Javors, 2003).

SIGURANŢA PUBLICĂ (piloţi, persoane ce şofează sub influenţa etanolului)

Testul de Identificare a Tulburărilor legate de Uzul de Alcool (AUDIT, OMS) şi măsurarea CDT sunt instrumente complementare utile în evaluarea tulburărilor legate de uzul de alcool, în cadrul unui examen medical de rutină la locul de muncă, fiecare având o valoare aparte pentru identificarea unui anumit segment al populaţiei cu risc de etilism cronic (Javors, 2003).

Rolul markerilor în diagnosticul diferenţial

CDT este un *marker* deosebit de folositor în diagnosticul diferenţial al uzului/abuzului de alcool cu alte afecţiuni medicale. Concentraţii ridicate ale CDT pot evidenţia uzul de etanol la pacienţii cu neuropatie periferică idiopatică şi miopatie neinflamatorie.

Într-un studiu recent, pacienţii (87%) ce au continuat să uzeze de etanol au avut valori ale CDT ridicate, în timp ce pacienţii abstinenţi, cu hepatopatie cronică au prezentat valori ale CDT normale. Nu s-a demonstrat prezenţa unei corelaţii între nivelul CDT şi densitatea fibrozei sau steatozei hepatice. Singura corelaţie semnificativă găsită a fost între concentraţia CDT şi nivelul uzului zilnic de etanol. Rezultatele arată că CDT poate fi folosit ca *marker* pentru uzul actual de etanol, dar nu şi pentru uzul anterior, chiar şi la pacienţii cu diferite grade de hepatopatie. Într-un studiu mai recent, s-a descoperit că o valoare ridicată a CDT poate să nu evidenţieze cu acurateţe uzul de etanol la pacienţii cu boală hepatică avansată. De fapt, CDT ar putea fi un *marker* care să ateste gradul de disfuncţie hepatică atât la pacienţii cu uz cât şi la cei fără uz de etanol (Javors, 2003).

COMPLICAŢIILE SOMATICE ALE ALCOOLISMULUI*

Consecinţele medicale ale uzului de etanol reprezintă unele dintre cele mai importante probleme de sănătate publică. Alcoolismul reprezintă a patra cauză de mortalitate la adulţii cu vârste situate între 25 şi 65 de ani, din mediul urban.

Alcoolul are efecte directe deosebit de importante asupra diferitelor organe şi ţesuturi. La consumatorii cronici de etanol apar importante modificări fiziologice şi morfologice ce se manifestă printr-un răspuns anormal la etanol, medicamente, toxine şi chiar la nutrienţii obişnuiţi. Aproape toate ţesuturile şi organele sunt vulnerabile la efectele etanolului. Aproape toate consecinţele medicale ale uzului de etanol sunt reversibile odată cu abstinenţa.

Complicaţii neurologice

Demenţa alcoolică este impropriu denumită ca atare după părerea unor autori întrucât este datorată, pe lângă efectul toxic direct al alcoolului, unor multiple deficienţe nutriţionale şi vitaminice induse de alcoolismul cronic, ca şi unor repetate traumatisme cranio-cerebrale. Apare la alcoolicii cronici (foşti *heavy-drinkers*) după

* Secţiunea „Complicaţiile somatice ale alcoolismului", redactată în colaborare cu dr. Elena Călinescu.

mulţi ani de degradare şi marginalizare socială. Coexistă cu atrofia cerebrală, hipertrofia ventriculară şi lărgirea circumvoluţiilor, atrofia corpului calos, a cerebelului şi hiperintensităţi ale substanţei albe.

O variantă este sindromul Marchiafava-Bignami cu degenerarea corpului calos, confuzie, crize comiţiale, afazie, demenţă descris în Italia la marii băutorii de vin.

Stroke

Cele mai frecvente accidente vasculare cerebrale la alcoolici sunt de natură hemoragică, embolică şi trombotică şi se datorează prezenţei hipertensiunii, dislipidemiei, bolii aterosclerotice şi/sau coagulopatiilor. Prezenţa unei coagulopatii poate să fie de asemenea responsabilă pentru incidenţa crescută a hematoamelor subdurale la cei ce suferă un traumatism cranio-cerebral.

Crizele comiţiale simptomatice *(rum fits)*

Crizele comiţiale legate de uzul de etanol sunt de obicei generalizate, apar fără aură, la scurt timp (6-8 ore) după întreruperea uzului şi pot anunţa instalarea sevrajului.

Uzul cronic de etanol conduce la adaptarea şi *down*-reglarea receptorilor GABA (de aceea benzodiazepinele reprezintă un tratament eficient în sevraj) şi la *up*-reglarea receptorilor NMDA (Ca^{++}). Întreruperea bruscă a uzului de etanol duce la hiperexcitabilitatea neuronilor NMDA, influx brusc de calciu, urmat de apariţia crizelor comiţiale. Uzul cronic de etanol şi întreruperile repetate ale acestuia duc la scăderea pragului de apariţie a crizelor comiţiale. Riscul de crize comiţiale este proporţional cu cantitatea de etanol administrată.

Tulburări cerebeloase

Intoxicaţia etanolică duce la tulburări de coordonare şi modifică abilităţile motorii. Deşi mecanismul precis nu este cunoscut, se pare că este implicat mai ales vermisul cerebelos. O componentă importantă a circuitului cerebelos sunt celulele granuloase. Acestea primesc informaţii senzoriale de la fibrele musculare şi le transmit celulelor Purkinje. Excitabilitatea celulelor granuloase este controlată de corpusculii Golgi. Celulele granuloase primesc un semnal GABA-ergic mediat de receptori sinaptici şi intrasinaptici de la nivelul corpusculilor Golgi.

Alcoolul creşte inhibiţia GABA-ergică a celulelor granuloase printr-un mecanism presinaptic care implică creşterea potenţialului de acţiune GABA-dependent, eliberat de corpusculii Golgi.

Neuropatia periferică alcoolică

Cauza neuropatiei alcoolice este încă dezbătută. Se presupune că include atât acţiunea directă asupra fibrei nervoase cât şi acţiunea indirectă prin nutriţie deficitară. În cazuri severe pot fi afectaţi nervii care reglează funcţiile interne ale

corpului. Simptomatologia poate include: amorţeli, durere în membre, slăbiciune musculară, crampe musculare, intoleranţă la căldură, mai ales după exerciţii fizice, impotenţă la bărbaţi, incontinenţă urinară, dificultăţi la urinat, constipaţie, diaree, greaţă, vărsături etc.

Ambliopia alcoolică

Această afecţiune poate apărea la persoanele cu uz cronic de alcool. Simptomatologia constă din tulburări de vedere, inclusiv scotoame şi scăderea acuităţii vizuale începând cu porţiunea centrală a câmpului vizual. Tulburarea este cauzată de efectul toxic al alcoolului asupra nervului optic, ducând la neuropatia optică. Deoarece alcoolul generează depleţia întregului corp de nutrienţi, ambliopia alcoolică este legată de deficitul de tiamină, ceea ce duce la lezarea nervului optic. Ambliopia alcoolică este reversibilă dacă se tratează cu dietă adecvată şi multivitamine, în special tiamină (vitamina B_1). Netratată duce la leziuni ireversibile ale nervului optic şi la pierderea vederii.

Complicaţiile gastrointestinale

Efecte asupra ficatului

Toxicitatea alcoolului asupra ficatului se datorează utilizării preferenţiale a alcoolului de către celulele hepatice drept „combustibil preferat". Chiar şi o cantitate mică de alcool perturbă gluconeogeneza şi duce la şuntarea metabolizării unor cantităţi de carbohidraţi în grăsimi. Deteriorarea hepatică începe cu transformarea steatozică a ficatului (ce are loc în prezenţa unor niveluri constante de alcool în sânge de 80 mg/dl), urmată de hepatita alcoolică şi de fibroza perivenulară şi, în ultimă fază de ciroză.

Utilizarea cronică de etanol exacerbează hepatita infecţioasă şi interferă cu succesul tratamentului. Combinaţia dintre alcoolism şi hepatită C cauzează creşterea toxicităţii hepatice la niveluri superioare celor aşteptate de la simplul efect aditiv al celor două.

Efecte asupra stomacului

Alcoolul favorizează colonizarea stomacului cu bacilul *Helicobacter pilory.* Acesta produce amoniac şi favorizează astfel colonizarea bacteriană ce duce la gastrită şi ulcer - în special în cazul consumului asociat de vin şi bere. Prin urmare, deşi alcoolul cauzează gastrită hemoragică, nu este direct responsabil de apariţia bolii ulceroase. Alcoolul poate acţiona sinergic cu *H. pilory* la întârzierea vindecării şi la agravarea unui ulcer deja existent. Alcoolul este responsabil de incidenţa crescută a refluxului esofagian şi de perturbarea peristalticii normale, secundar neuropatiei autonome. Concentraţiile crescute de alcool în sânge duc la o evacuare gastrică

întârziată a bolului solid şi la o accelerare a evacuării porţiunii lichide din bolul alimentar.

Efecte asupra intestinului subţire

Intestinul subţire este expus la concentraţii ridicate de alcool în timpul uzului de etanol. Acest fapt duce la schimbări în structura celulară, metabolismul şi circulaţia intestinului subţire. Alcoolul predispune la eroziunea hemoragică a vililor intestinali şi la duodenită. Acestea, în combinaţie cu accelerarea motilităţii, cauzează deficienţa absorbţiei unor importanţi nutrienţi ce pot duce la o varietate de afecţiuni medicale.

Efecte asupra colonului

Hipertensiunea portală datorată disfuncţiei hepatice, poate duce la apariţia hemoroizilor. Alcoolul de asemenea cauzează scăderea activităţii non-propulsive colonice şi creşterea motilităţii propulsive, ceea ce poate exacerba boala hemoroidală.

Efecte asupra pancreasului

Alcoolul poate provoca scăderea enzimelor pancreatice datorită fragilităţii structurilor de stocare celulare. Acest fenomen se traduce prin inflamaţia peretelui ductal ce blochează ductul pancreatic şi conduce astfel la stimularea producţiei enzimatice. Combinaţia acestor procese determină apariţia pancreatitei cronice şi acute. Prin episoade recurente de pancreatită ce se manifestă prin insuficienţă exocrină şi endocrină, se poate ajunge la diabet zaharat, malabsorbţie şi deficienţa de vitamine liposolubile.

Complicaţiile cardiovasculare

Modificările cardiace

25% dintre pacienţii cu uz cronic de etanol prezintă o formă de boală cardio-vasculară. Patogeneza este, în primul rând, datorată toxicităţii alcoolului asupra fibrei musculare striate ce duce la inflamaţia musculaturii cardiace, cardiomiopatie, aritmii şi anomalii ale ventriculului stâng.

În afara efectului toxic direct există o afectare secundară, rezultată din hipertensiunea indusă de alcool şi din modificările lipidelor sanguine ce contribuie semnificativ la morbiditatea cardio-vasculară. De exemplu, arteriopatia coronariană este de şase ori mai frecventă la alcoolici şi responsabilă de o creştere a mortalităţii cu 20%. În timpul sevrajului alcoolic, toate problemele cardiace şi anomaliile electrocardiografice se exacerbează şi li se pot adăuga noi semne şi simptome.

Răspunsul cardiac la etanol reflectă fiziologia individuală, rata de consum şi cantitatea de alcool ingerat. La cei cu disfuncţie ventriculară stângă predomină efectele inhibitorii ale alcoolului ce cauzează o scădere a fracţiei de ejecţie. Alcoolul, de asemenea, modifică circulaţia sanguină locală: el tinde să crească irigarea pielii, irigarea splanhnică şi miocardică şi să reducă circulaţia în teritoriul cerebral, muscular, pancreatic şi în membre.

Cardiomiopatia alcoolică

Dependenţa etanolică poate duce la două tipuri de disfuncţii cardiace: tiamin-dependentă (boala beri-beri alcoolică) sau tiamin-independentă (cardiomiopatia alcoolică). Fiziopatologia cardiomiopatiei alcoolice este încă necunoscută. La cei cu uz cronic de etanol (de obicei mai mult de zece ani de consum) se întâlnesc frecvent hipertrofia miocardică şi grade variate de fibroză miocardică şi perivasculară. Cel mai frecvent simptom este dispneea urmată de tuse, în special nocturnă. Alte simptome comune frecvent întâlnite sunt: fatigabilitatea (ce reflectă o fracţie de ejecţie scăzută şi fixă), palpitaţii asociate aritmiilor, anorexia, edemul şi disconfortul abdominal cauzat de congestia hepatică şi intestinală. Pe măsură ce boala progresează se instalează caşexia cardiacă deşi, iniţial pierderea în greutate este mascată de edeme. Tensiunea arterială este de multe ori în limite normale sau scăzută. Ecocardiografia va releva cardiomiopatia dilatativă fără ca modificările electrocardiografice să fie specifice. Cardiomiopatia alcoolică este în general ireversibilă cu toate că o ameliorare a simptomelor poate fi obţinută prin abstinenţă.

Boala beri-beri este o cauză rară de afectare cardiacă la alcoolici şi este recunoscută ca şi cardiomiopatie tiamin-dependentă. Această boală se caracterizează prin cardiomegalie, circulaţie hiperdinamică, congestie circulatorie şi reversibilitate la administrarea de tiamină.

Sindromul toxic cardiac

Acest sindrom constă în perturbarea ritmului sau a conducerii cardiace (în special tahicardii supraventriculare), asociată cu un consum masiv de etanol la persoane fără comorbidităţi cardiace preexistente. Cea mai frecventă aritmie este fibrilaţia atrială ce se converteşte spontan la ritm sinusal într-o perioadă de 24 de ore. Sindromul este recurent, evoluţia benignă iar tratamentul antiaritmic nu este de obicei necesar. Mecanismul de apariţie nu este pe deplin elucidat, dar ipotezele existente includ secreţia excesivă de epinefrină şi norepinefrină, creşterea nivelului sanguin de acizi graşi şi acţiunea indirectă a acetaldehidei (metabolitul primar al etanolului).

Hipertensiunea

În urma uzului de etanol pot rezulta creşteri uşoare ale nivelului tensiunii arteriale, în special dacă tensiunea variază de-a lungul timpului. O cantitate de

1g/kgcorp/zi de etanol, timp de 5 zile, este suficientă pentru o creştere semnificativă a tensiunii arteriale, în special la persoanele deja hipertensive. Hipertensiunea apare frecvent în sevrajul alcoolic, chiar şi la cei fără istoric de hipertensiune, şi poate constitui o complicaţie serioasă a acestuia. Tipul de băutură alcoolică consumat, rasa şi vârsta pot influenţa impactul consumului de etanol asupra tensiunii arteriale.

De exemplu, consumul de bere, vin, sake şi whiskey sunt mai frecvent asociate cu creşterea tensiunii arteriale. De asemenea persoanele cu vârste peste 50 de ani sunt mai susceptibile la efectele alcoolului asupra tensiunii arteriale.

Efecte asupra nivelului de colesterol

Hiperlipidemia este rezultatul lipogenezei accentuate prin oxidarea etanolului. Celula hepatică utilizează preferenţial etanolul ca şi combustibil în locul lipidelor, ceea ce duce la acumularea lipidelor în ficat şi la secreţia lor ulterioară în circulaţie. Pe măsură ce uzul de etanol conduce la alterare hepatică, disfuncţia secretorie a ficatului poate conduce la efecul opus, respectiv la malnutriţie şi caşexie.

Complicaţiile hematologice

Efectele hematologice ale etanolului includ o varietate de anemii, leucopenii şi coagulopatii. Pancitopenia se poate instala datorită toxicităţii etanolice medulare şi/sau sechestrării splenice datorate splenomegaliei indusă de hipertensiunea portală. În plus, anemia megaloblastică apare în urma deficitului de vitamină B_{12}, eliberării premature a eritroblaştilor din măduva hematogenă şi defectelor de membrană eritrocitară. Anemia microcitară este rezultatul deficitului de fier şi al pierderilor de sânge permanente de la nivelul tractului gastrointestinal superior. Anemia normocitară poate să apară în urma inflamaţiei cronice, supresiei medulare sau a ambelor cauze. Scăderea hematocritului poate rezulta în urma creşterii volumului plasmatic. Deficienţa celulelor albe şi în particular limfopenia pot predispune la infecţii. Trombocitopenia determinată de supresia medulară şi de sechestrarea splenică în combinaţie cu deficitul factorilor de coagulare produşi de ficat contribuie la pierderile de sânge gastrointestinale şi la alte coagulopatii.

Disfuncţia hepatică etanolică poate avea drept consecinţă alterarea lipidelor membranare ale hematiilor cu apariţia în circulaţie a macrocitelor, celulelor „în ţintă" şi schizocitelor, toate acestea ducând la anemie hemolitică şi acantocitoză.

Anemia sideroblastică poate să rezulte în urma inhibiţiei sintezei hemului. De asemenea scăderea fosfatului în ser şi eritrocite duce la sferocitoză, diminuarea

capacităţii de deformare a membranei hematiilor, scăderea producţiei de adenozintrifosfat şi hemoliză acută.

Complicaţiile imunologice

Alcoolul este asociat cu disfuncţia sistemului imun, cauză a creşterii riscului de infecţii şi neoplasm.

Infecţiile

Uzul de etanol predispune la infecţii prin malnutriţie, disfuncţie splenică, leucopenie, disfuncţie granulocitară şi afectarea reflexului faringian. Pneumonia de aspiraţie, empiemul, HIV, bolile cu transmitere sexuală, abcesele cerebrale, meningita, peritonita bacteriană spontană şi tuberculoza sunt frecvente la consumatorii cronici de etanol şi au o rată crescută a mortalităţii.

Neoplasmul

Persoanele cu uz cronic de etanol au un risc crescut de cancer al tractului aero-digestiv (buze, cavitate orală, limbă, faringe, laringe, esofag, stomac şi colon), cancer de sân, ficat, ducte biliare şi plămân. Acest risc este crescut chiar şi atunci când ceilalţi factori precum dieta, fumatul şi stilul de viaţă sunt excluşi. Rolul alcoolului în dezvoltarea cancerului este acela al unui co-carcinogen, adică potenţează efectul carcinogenic al altor factori precum tutunul. Alte mecanisme posibile ale inducţiei cancerului sunt iritaţia locală în cazul plămânilor şi tractului digestiv sau deteriorarea funcţiei sistemului imun.

Complicaţiile renale

Disfuncţia renală la cei cu uz cronic de etanol este frecvent atribuită bolii hepatice. Aceasta, însoţită de efectele renale ale intoxicaţiei etanolice, duce la ineficienţa reglării acidului uric, fluidelor şi electroliţilor. De asemenea, poate să apară ischemia renală şi sindromul hepatorenal. Hiponatremia diluţională, hipokaliemia, hipofosfatemia şi hipomagneziemia apar datorită retenţiei de sodiu în urma bolii hepatice. Hiperuricemia poate fi rezultatul insuficienţei renale, dar se datorează mai frecvent gutei. Abuzul etanolic duce la perturbarea echilibrului acido-bazic şi la acidoză metabolică. Acidoza respiratorie poate să apară în intoxicaţii etanolice însoţită de depresia respiratorie. Alcaloza metabolică poate să apară odată cu voma şi diareea. Alcaloza respiratorie apare în sevrajul etanolic sau în ciroza datorită

toxinelor endogene. Deshidratarea este frecventă la persoanele cu uz cronic de etanol şi este rezultatul vomei, diareei şi diurezei crescute.

Complicaţiile pulmonare

Intoxicaţia etanolică poate duce la depresie respiratorie complicată cu aspiraţie şi pneumonită chimică şi/sau infecţioasă. Tahipneea este rezultatul infecţiei, alcalozei respiratorii dată de disfuncţia hepatică sau de sevrajul etanolic.

Complicaţiile metabolice

Glucoza

Alcoolul duce la anomalii ale reglării metabolismului carbohidraţilor prin disfuncţie hepatică şi pancreatică. Scăderea sensibilităţii ţesuturilor la insulină în timpul sevrajului etanolic şi scăderea răspunsului la insulină în timpul consumului etanolic acut pot duce la niveluri ale glucozei în sânge fie foarte scăzute, fie foarte ridicate. Acidoza lactică alcoolică sau cetoacidoza caracterizată prin greaţă, vomă, dureri abdominale şi niveluri anormale ale glucozei sanguine poate să apară ca urmare a perturbării echilibrului hidroelectrolitic prin scăderea Na, K, Mg, Ca şi P.

Proteinele

Etanolul duce la atrofie cerebrală prin scăderea sintezei de proteine cerebrale. Deşi efectele asupra sintezei proteinelor hepatice nu au fost elucidate, se ştie că alcoolul interferă cu secreţia hepatică a proteinelor şi aceasta stă la baza efectului de „balonizare" a hepatocitelor, observat în necroza celulară din disfuncţia hepatică alcoolică.

Complicaţiile hormonale şi sexuale

Concentraţia hormonilor: paratiroidian, insulină, adenocorticotropină, prolactină, cortizol şi a hormonului de creştere pot fi alterate de către consumul de alcool. La bărbaţi se observă, secundar scăderii producţiei de testosteron, diminuarea numărului şi motilităţii spermatozoizilor, disfuncţie sexuală, infertilitate. În cazul disfuncţiei hepatice avansate, cu secreţie anormală de estrogen, pot apărea atrofia testiculară şi ginecomastia. La femei se poate instala menopauza prematură şi poate să apară ciclu neregulat, dismenoree şi metroragie datorate malnutriţiei şi coagulopatiilor. Cantităţi precum un singur *drink*/săptămână pot duce la scăderea fertilităţii la femei.

Complicaţiile nutriţionale

Alcoolul este o sursă importantă de calorii lipsite de valoare nutriţională, fiind una din cauzele majore de deficit nutriţional în SUA. Factori ce contribuie la deficitul nutriţional sunt toxicitatea directă asupra ţesuturilor, perturbarea absorbţiei nutrienţilor şi a metabolismului lor. Lipsa tiaminei (vitamina B_1) duce la sindromul Wernike- Korsakov, boală beri-beri şi polineuropatie. Deficienţa vitaminei B_6 produce disfuncţii neurologice, hematologice şi dermatologice.

Depleţia de acid folic şi vitamină B_{12} se manifestă prin anemie megaloblastică şi deficitele neurologice asociate acesteia. Scăderea zincului este asociată cu piele uscată şi aspră, letargie mentală, afectarea simţului gustativ şi scăderea apetitului. Nivelurile de vitamine A, B_2, C, D, E, K, Mg, Ca, folat, fosfat şi Fe sunt scăzute la consumatorii cronici de etanol. Îmbunătăţirea nutriţiei şi abstinenţa sunt necesare pentru a corecta aceste deficite, precum şi suplimente cu tiamină, acid folic şi multivitamine timp de cel puţin 3 luni. Cazurile severe de malnutriţie trebuie tratate prin administrare intramusculară de tiamină, deoarece malabsorbţia acesteia este frecvent prezentă.

Somnul

Alcoolul este un excitant ce duce la insomnie de adormire şi de menţinere precum şi la fatigabilitate în timpul zilei. Paradoxal, multe dintre persoanele cu uz cronic de etanol necesită alcool pentru a diminua activarea sistemului simpatic asociată cu sevrajul, pentru a putea adormi. Chiar şi uzul moderat de alcool la cină, la o persoană de vârstă mijlocie, ce nu consumă în mod cronic etanol, scade perioada REM a somnului. După încetarea uzului de etanol apare un *rebound* al perioadei REM ce se manifestă prin vise vii, ce de obicei trezesc individul, formând astfel un cerc vicios prin întreruperea fazei REM, ce în final duce la deprivarea de somn.

Apariţia apneei obstructive în timpul somnului poate fi cauzată sau agravată de etanol datorită efectului inhibitor al alcoolului asupra respiraţiei şi relaxării tractului respirator superior.

SINDROMUL ALCOOLIC FETAL (S.A.F.)

Ansamblu de malformaţii care apar la fătul a cărui mamă a consumat alcool în cantităţi semnificative pe durata sarcinii (peste 80 g alcool/zi) şi care constă din: greutate la naştere şi creştere post-natală reduse cu cel puţin 10% în raport cu vârsta sau numărul săptămânilor de sarcină, crize de epilepsie, orice tip de anomalii neurologice, aplatizarea regiunii centrale a feţei, îngustarea filtrumului (spaţiul dintre buza superioară şi nas), deficite de atenţie sau intelectuale, tulburări hiperkinetice, microcefalie, dificultăţi de învăţare, tulburări de comportament manifestate în copilărie sau adolescenţă. Persistenţa dificultăţilor de învăţare, îndeosebi a mate-

maticii, a tulburărilor de atenţie la adolescenţă şi vârsta adultă generează tulburări de comportament şi adaptare. În S.U.A. apare la fiecare 750 de nou-născuţi, handicapul mental este prezent la 85% dintre copiii afectaţi. Nu apare însă la toţi feţii expuşi intrauterin la alcool, dar semne fine ale s.a.f. apar chiar la copiii mamelor care au abuzat ocazional de alcool în timpul sarcinii. Factorii favorabili de mediu şi cei educaţionali nu compensează pe termen lung deficitul intelectual. S.a.f. este considerat principala cauză cunoscută a retardării mentale, înaintea sindromului Down. Incidenţa este de 1,9‰ de naşteri viabile, dar variaţiile sunt mari, conform diferitor studii (Allebeck, Olsen,1998). Incidenţa printre afro-americani este de 7 ori mai mare decât la albi (Schinke, Cole, 1999). Când sunt manifeste doar unele semne ale sindromului se vorbeşte de „efecte fetale ale alcoolului", incidenţa fiind de 3‰ naşteri viabile. Un studiu NIAAA (1977) consideră că pragul minim pentru apariţia efectelor neuro-comportamentale ar fi o unitate de alcool/zi (12-20 g alcool pur), sub acesta orice efect fiind absent, dar unii autori au reţineri faţă de acest gen de concluzii acuzând relativismul considerabil al acestor evaluări cantitative. Stigmatele faciale ar apărea la cel puţin 5 unităţi/zi (peste 60 g) consumate în timpul sarcinii pe timp îndelungat, greutatea scăzută la naştere şi creşterea scăzută în greutate apar la 10-20 g/zi (*Med. Res. Council,* SUA, 1998).

COMPLICAŢII PSIHIATRICE

Episodul de amnezie tranzitorie anterogradă simultan intoxicaţiei alcoolice acute *(black-out)*

Alcoolul afectează capacitatea creierului de a transforma memoria de scurtă durată în memorie de lungă durată (de evocare). *Black-out*-urile pot fi mai ample sau fragmentare. *Black-out*-urile constau în incapacitatea persoanei de a-şi reaminti evenimente petrecute în timpul intoxicaţiei etanolice. Uneori persoana îşi poate reaminti evenimentele dacă îi sunt semnalate de către cei din anturaj.

Black-out-urile sunt de obicei asociate unor cantităţi mari de alcool, până la 40% din alcoolici prezintă acest simptom. Apare şi la dependenţii de alte substanţe cu efect depresor asupra SNC (benzodiazepine). Nu trebuie confundat cu tulburarea amnestică persistentă indusă de alcool (sindromul Korsakov).

Tulburarea amnestică persistentă indusă de alcool

Denumită de ICD-10 *sindrom amnestic* este datorată deficienţei de tiamină secundară abuzului cronic de alcool la indivizii cu deficit genetic de transketolază. Se descriu două forme ale acestei tulburări: sindromul Korsakov şi encefalopatia Wernicke.

Sindromul Korsakov apare la 50-70% dintre pacienţii cu consum de alcool cronic şi îndelungat. Are evoluţie cronică, mai frecvente fiind formele incomplete, în care este prezentă doar amnezia. Constă din pseudoreminiscenţe, amnezie antero-retrogradă, false recunoaşteri, confabulaţii mnestice, diminuarea accentuată a capacităţii de a reţine noi informaţii (în primul rând vizuo-spaţiale şi noţiuni abstracte). Memoria recentă este masiv afectată datorită amneziei anterograde. Substratul neuropatologic constă în leziuni paraventriculare simetrice ale corpilor mamilari, talamusului, hipotalamusului, punţii, fornixului, cerebelului şi medulare. 20-30% din pacienţi îşi revin complet după tratament cu tiamină (50-100 mg / zi), 50% după multe luni de tratament îşi revin doar parţial, ceilalţi evoluează cronic spre demenţă.

Encefalopatia Wernicke (encefalopatia alcoolică) este o tulburare neurologică acută/subacută care asociază ataxie (în primul rând ataxia mersului), confuzie, tulburări de echilibru, nistagmus orizontal şi paralizia perechii VI de nervi cranieni. Substratul lezional constă în microhemoragii în corpii mamilari, nucleul dorso-lateral al talamusului şi substanţa periventriculară. Traseul EEG este încetinit, cu unde lente difuze la circa jumătate dintre pacienţi.

Netratată poate duce la *exitus* în 15% din cazuri. Răspunde rapid la tratament tiaminic iniţiat neîntârziat. Se remite spontan în câteva zile sau săptămâni, alteori, mai ales dacă nu este tratată, evoluează către un sindrom Korsakoff. 15% dintre cazuri se remit sub tratament. Tratamentul constă în doze mari de tiamină (100 mg de 3 ori / zi *per os* timp de 1-2 săptămâni, apoi 100 mg/zi timp de 3 luni). Perfuziile trebuie indicate în caz de deshidratare severă, iar cele cu glucoză trebuie date cu multă precauţie şi numai însoţite de administrarea concomitentă a tiaminei. Aceşti pacienţi au, de obicei, un important deficit de glicogen, pe lângă cel de tiamină, care poate precipita instalarea/progresia rapidă a encefalopatiei odată cu administrarea de glucoză, în absenţa aportului compensator de tiamină, cu rol de coenzimă în oxidarea directă a glucozei.

Tulburarea de dispoziţie indusă de alcool

Această tulburare apare la marii băutori. 30-40% dintre alcoolici au perioade de cel puţin două săptămâni de depresie superpozabilă clinic depresiei majore (Murphy, 1992). ICD-10 clasifică această patologie ca „tulburare psihotică predominant cu simptome depresive/maniacale". Ca şi DSM IV-TR aici sunt cuprinse depresiile care persistă mai mult de patru săptămâni de la întreruperea consumului.

Între un sfert şi două treimi dintre alcoolici prezintă simptome depresive tranzitorii/depresie suficient de importante pentru a le greva o dată în plus existenţa şi a le diminua capacitatea de adaptare şi de funcţionare, iar la circa 20-30% dintre alcoolici aceasta durează suficient de mult timp pentru a putea fi considerată ca o reală tulburare afectivă secundară. Acest lucru se întâmplă la marii băutori, după o carieră îndelungată, depresia fiind clinic similară episodului depresiv major, cu sentimente de pierdere a speranţei, idei de suicid autentice şi planuri de suicid. Dacă

nu au existat episoade depresive severe anterioare, independente de alcoolism, probabilitatea ca depresia alcoolicului să se amelioreze chiar după zile, până la săptămâni de abstinenţă este destul de mare. În patru săptămâni se poate ajunge la niveluri relativ medii de depresie, dar oscilaţii timice pot continua câteva luni după aceea în cadrul sidromului tardiv de abstinenţă (Satel ş.a., 1991), fără să mai fie întrunite criteriile depresiei majore dincolo de primele săptămâni până la o lună după începerea abstinenţei. Schuckit (2000, p. 112) conchide că, întocmai anxietăţii secundare alcoolismului, „episoadele depresive sunt probabil observate în timpul intoxicaţiei severe, pot fi identificate – prin istoric şi observarea pacientului de-a lungul timpului – ca tulburări de dispoziţie induse de alcool şi nu par să evolueze independent, ca episoade depresive majore, care să necesite medicaţie antidepresivă. În fapt, este probabil ca simptomele depresive să se amelioreze semnificativ înainte chiar de a începe administrarea medicaţiei antidepresive". Uneori simptome de tip distimic sau oscilaţii ciclotimice persistă după săptămâni de abstinenţă.

Un studiu pe alcoolici cu depresie comorbidă (preexistentă instalării dependenţei) a constatat că tratamentul cu desipramină (triciclic neînregistrat în Europa) a redus depresia, dar şi consumul de alcool, ceea ce ar pune sub semnul întrebării regula de a nu introduce un antidepresiv decât după 2-4 săptămâni de abstinenţă. Alte studii, puţine la număr, efectuate în anii '90 ai secolului trecut sugerează utilitatea antidepresivelor ISRS (datorită profilului lor bun de siguranţă, la pacienţi cu probabilitate de risc suicidar crescut) în tratarea depresiei comorbide cu alcoolismul. Aceasta nu infirmă necesitatea temporizării introducerii antidepresivelor, pentru 2-4 săptămâni de abstinenţă, la alcoolicii fără depresie preexistentă, cu evaluarea atentă a riscului suicidar, de la caz la caz.

Pe de altă parte, antidepresivele pot ameliora prognosticul abuzului de alcool la femei (Rounsaville, 1986), iar ISRS pot diminua caracterul compulsiv al comportamentului adictiv.

Suicidul alcoolicilor este de 60-120 de ori mai frecvent ca în populaţia generală (Edwards,1997), un sfert dintre cazurile de suicid patologic datorându-se alcoolismului (Murphy, 1992). Un studiu finlandez găseşte 43% dintre suicidari cu dependenţă/abuz de alcool (39% bărbaţi, 18% femei) (Berglund, Ojehagen, 1998). Marii băutori, cu debut precoce şi durată îndelungată a dependenţei (tip 2 Cloninger; tip B Babor), care trăiesc singuri şi sunt lipsiţi de suport social, sunt şomeri, prezintă repetate episoade depresive, însoţite de sentimente de disperare, au eventual şi o comorbiditate somatică sunt cei mai expuşi.

Tulburarea anxioasă indusă de alcool

Poate mima TAG, tulburarea de panică, diverse fobii şi apare în pofida calităţilor anxiolitice ale alcoolului, după uz mai îndelungat. Pot apărea şi simptome anxioase izolate, fără sistematizarea şi intensitatea dintr-o formă sau alta de

tulburare anxioasă, atât în intoxicaţia acută, sevraj sau intercritic. Ca şi în cazul depresiei alcoolicului, 3-4 săptămâni de abstinenţă pot face diagnosticul diferenţial faţă de o tulburare anxioasă preexistentă, care poate fi chiar cauză a abuzului de alcool şi în care caz simptomele anxioase continuă să se manifeste.

Tulburarea psihotică indusă de alcool

Poate apărea în interval de 3-4 săptămâni de intoxicaţii acute repetate sau după un episod de sevraj. Simptomele psihotice sunt de tip paranoid, uneori pe fond de claritate a senzoriumului conştiinţei, chiar însoţite de fenomene xenopatice, ca în halucinoza alcoolică Wernicke. În această formă, în care în prim-plan apar halucinaţiile vizuale (liliputane, metamorfopsii, zoopsii etc.), auditive, chiar pseudohalucinaţii şi alte fenomene xenopatice este caracteristic faptul că toate aceste fenomene psihotice apar pe fondul unei conştiinţe clare, ceea ce face ca aspectul clinic să pară schizoform. Pacienţii sunt extrem de anxioşi şi agitaţi, fiind necesară uneori intervenţia terapeutică de urgenţă, chiar contenţie temporară. Diagnosticul diferenţial (faţă de o tulburare delirantă sau schizofrenie) se bazează pe vârsta de obicei relativ înaintată (45-50 de ani), care presupune o carieră îndelungată de dependenţă, eventual episoade anterioare de sevraj, remisiunea după abstinenţă de 2-3 săptămâni. Tratamentul este identic cu al oricărui episod psihotic, cu luarea în considerare a eventualelor comorbidităţi somatice pentru dozarea antipsihoticului. Alteori episodul psihotic se suprapune peste un *delirium* care complică sevrajul.

Tulburarea de somn indusă de alcool

Intoxicaţia acută se însoţeşte de somn agitat, coşmaruri sau insomnie. Iniţial se produce o perturbare a structurii electrofiziologice a somnului, cu scăderea densităţii REM şi creşterea non-REM, pentru ca odată cu scăderea alcoolemiei, densitatea REM să înceapă să revină la densitatea iniţială. În sevraj somnul devine fragmentat şi superficial şi se poate menţine astfel multe luni, chiar după aceea. Consumul cronic de alcool poate agrava sindromul de apnee în timpul somnului.

Disfuncţia sexuală indusă de alcool

Cantităţile mici de alcool pot creşte potenţa la bărbaţi şi facilita apetitul sexual la femeie. Consumul cronic scade apetitul sexual, detenta şi orgasmul sau pot provoca dispareunie. Tulburările se pot remite după 3-4 săptămâni de abstinenţă. Persistenţa lor după această perioadă se poate datora preexistenţei tulburării independent de consumul cronic de alcool.

INTOXICAŢIA ALCOOLICĂ IDIOSINCRATICĂ

Entitatea nu este acceptată de toţi autorii, inclusiv de DSM IV-TR. Beţia patologică (*mania a potu*, beţia complicată, intoxicaţia atipică, intoxicaţia alcoolică paranoidă) putea fi întâlnită în practica de psihiatrie forensică, în trecut (anii '70, '80) fiind chiar diagnosticată excesiv. Tulburarea nu a putut fi demonstrată în câteva studii controlate pe loturi de pacienţi anterior diagnosticaţi ca atare. Tratatele de psihiatrie o mai menţionează arareori, în prezent.

Tendinţa de a fi supradiagnosticată derivă din regimul juridic de exonerare de responsabilitate, la primul episod, de care se bucură în toate jurisdicţiile, spre deosebire de beţia voluntară, care este de regulă circumstanţă agravantă. Griffith, Edwards şi colab. (1997) comentează că însăşi legislaţia induce tendinţa de a căuta un substrat medical avocaţilor care apără astfel de cazuri, datorită regimului juridic al intoxicaţiei acute „simple". Pentru Edwards, din punct de vedere medical, rămâne neclar când o stare de dezinhibiţie impulsivă din cadrul unei beţii simple devine periculoasă comportamental, încadrându-se în beţia patologică.

Beţia patologică se caracterizează prin: dezvoltarea bruscă, neaşteptată a unei reacţii comportamentale heteroagresive/a unei stări confuzionale cu tulburări perceptive psihotice (iluzii patologice, halucinaţii vizuale), deliruri tranzitorii, fragmentare, comportament hetero-/auto-agresiv (inclusiv suicidar) după ingestia unei cantităţi mici de alcool, care nu ar afecta, în mod normal, comportamentul unui individ, uneori fiind vorba de o primă ingestie. Această stare durează câteva ore, este urmată de somn post-critic şi de amnezia lacunară a episodului. Dificultatea argumentării acestei stări în faţa instanţei vine din faptul că ea trebuie reconstituită din declaraţiile martorilor oculari, din evaluarea retrospectivă a circumstanţelor faptei şi din încercarea de a evidenţia substratul psiho-biologic al expertizatului. Deşi nu sunt cunoscute cauzele declanşării unui astfel de episod, s-a constatat apariţia sa, cu precădere, la indivizi cu trăsături anxioase - aflaţi în stare de oboseală accentuată - cu un substrat microlezional cerebral (după traumatism cranio-cerebral, post-encefalitic, consum de hipnotice/sedative)/la vârstă înaintată. Argumentul cel mai convingător este asocierea, la contextul clinic demonstrat, a unor grafo-elemente iritative sau trasee cu vârfuri/vârfuri-undă în zona temporală la EEG cu activare cu alcool i.v. (care necesită însă un specialist EEG experimentat). Odată acceptată concluzia expertizei medico-legale psihiatrice asupra existenţei argumentate a acestui diagnostic, instanţa exonerează individul doar pentru prima faptă comisă în stare de beţie patologică, prevenindu-l că la a doua faptă în context similar nu va mai beneficia de acest regim. Odată cu luarea la cunoştinţă a particularităţii sale de a nu tolera alcoolul, pacientul devine şi responsabil pentru riscul de a-l mai consuma vreodată în viaţă, cu consecinţele legale de rigoare, care atrag şi cumulul pedepsei pentru fapta anterioară, în cazul recidivei.

COMORBIDITĂŢI ALE ALCOOLISMULUI

Comorbiditățile cu una sau mai multe dintre complicaţiile somatice enumerate sunt frecvente la pacientul alcoolic, după cum unele pot preceda instalarea dependenţei. Evaluarea clinică trebuie să inventarieze atent toate aceste posibilităţi. Comorbiditățile psihiatrice pot complica, de asemenea, evoluţia cronică a dependenţei. Abuzul/dependenţa de alcool pot fi asociate altor dependenţe (opiacee, hipnotice, sedative, cocaină etc.) sau tulburărilor psihiatrice majore (schizofrenia, tulburarea bipolară etc.) şi tulburărilor de personalitate.

Circa 80% dintre alcoolici prezintă temporar simptome anxioase şi depresive, jumătate dintre ei întrunind criterii pentru depresie sau tulburarea anxioasă induse de alcool. Acestea se remit de obicei după 2-4 săptămâni de sobrietate sau pot, eventual, necesita tratamente simptomatice scurte.

Dublul diagnostic este un concept de provenienţă americană, preluat şi în unele ţări europene. Se referă la asocierea unei afecţiuni psihiatrice preexistente (schizofrenie, depresie majoră, tulburări de alimentaţie, tulburări de personalitate) cu o adicţie. Studiul american ECA (Regier, 1990) raporta o prevalenţă de 3,8% a schizofreniei printre cei cu orice diagnostic DSM III de tulburare legată de alcool, alţi autori vorbesc de abuz de alcool la 22% din cei cu schizofrenie (Duke, 1994) şi de 40% la schizofrenii trataţi în sistemul public. Creşterea violenţei şi a frecvenţei diskineziei tardive ar fi consecinţele acestei asocieri morbide la aceşti pacienţi. Fenomenul ar fi în creştere ca urmare a dezvoltării serviciilor comunitare, care ar permite acces mai uşor la droguri. Consumul acestora ar fi o compensare a unei existenţe frustrante pe care o au unii schizofreni în comunitate. La noi fenomenul pare mai puţin frecvent, poate şi datorită lipsei serviciilor comunitare autentice.

Prevalenţa consumului necontrolat de alcool printre bulimici este extrem de variabilă (9-49%), iar cca 30% dintre femeile cu alcoolism pot avea şi tulburări de alimentaţie. Studiile sunt însă izolate. Această asociere ar fi mai cuprinzătoare, cu posibila adăugare a altor tulburări de tip impulsiv (parasuicid, auto-mutilare, farmacodependenţe, cleptomanie ş.a.).

Aproximativ 80% dintre alcoolici sunt şi fumători, fie datorită unei predispoziţii genetice comune, fie unui efect corector, resimţit subiectiv, al nicotinei asupra unora din consecinţele intoxicaţiei alcoolice acute.

ETIOPATOGENIE

Alcoolismul este o afecţiune cu o etiologie complexă, multicauzală şi cu o patogenie incomplet cunoscută.

Neurobiologia alcoolismului

Efectele neurobiologice ale alcoolului diferă în administrarea acută faţă de consumul cronic, medierea lor revenind mai multor sisteme receptoriale. Ele au semnificaţie clinică dacă le înţelegem ca bază neurofarmacologică a întăririi (învăţării) comportamentului alcoolofil (adictiv).

Dopamina. Plăcerea de a bea (la cei „înzestraţi" genetic pentru a o descoperi) este consecinţa activării neuronilor dopaminergici din plafonul ariei tegmentale ventrale (VTA), care are loc după primele experimentări ale consumului acut. Se presupune că vulnerabilitatea la alcoolism (adică la efectele de întărire pozitivă ale consumului de alcool) se datorează hipofuncţiei circuitului mezolimbic dopaminergic, care „cere" cantităţi mai mari de alcool pentru augmentarea senzaţiei de plăcere existente, dar incomplete. În experimente pe model animal administrarea de alcool a crescut activarea neuronilor dopaminergici şi eliberarea de DA în nucleul *accumbens* şi striat, iar administrarea de antagonişti a redus auto-administrarea de alcool de către şobolan. Pe de altă parte, în alte experimente pe model animal s-a obţinut diminuarea auto-administrării de alcool atât prin injectarea de antagonişti ai DA în nucleul accumbens, cât şi de agonişti în VTA (Hodge, 1997). S-a presupus că agoniştii DA-ergici acţionează via autoreceptorii DA (inhibitori) din VTA şi scad astfel *firing*-ul neuronilor DA-ergici din nucleul *accumbens*. Alt argument ar fi diminuarea activării DA în striatum în timpul sevrajului. După administrări repetate, consumul devenind cronic, receptorii DA suferă un proces de *down-regulation*, ca şi în abstinenţă. Acesta se traduce clinic prin disforie, *craving* cu risc consecutiv de recădere. Alte cercetări sugerează reducerea receptorilor D2 ca o consecinţă a pierderii de neuroni GABA striatali în cursul consumului cronic (Volkov, 1996 ş.a.). Aceasta s-ar produce prin mecanisul de *up-regulation* (creşterea numărului) unor proteine *chaperone* care ar altera astfel GABA-BDZ receptorii.

Receptorul GABA-A-benzodiazepinic pare să fie receptorul principal afectat de alcool atâta vreme cât acţiunea depresogenă a SNC este definitorie pentru alcool, BDZ au toleranţă încrucişată cu alcoolul, iar efectele clinice ale BDZ sunt asemănătoare cu cele ale alcoolului (incoordonare musculară, sedare, anxioliză, amnezie de tip *black-out*). Aceşti receptori sunt chiar asimilaţi ca receptorii *sui generis* ai alcoolului, alcoolul ca atare neavând un receptor specific. Efectul alcoolului asupra lor ar consta în modularea allosterică a activării GABA şi a canalelor ionice de Cl, ceea ce ar potenţa (în sensul creşterii) neurotransmisia GABA-ergică. Mai mult, s-a avansat ideea unei vulnerabilităţi genetice la alcoolism datorată unei hipofuncţii a sistemului GABA. Studii imagistice recente au găsit diminuarea numărului receptorilor GABA-BDZ la dependenţii de alcool.

Alt sistem afectat este **glutamatul.** Alcoolul diminuează activitatea receptorilor NMDA (*N-methyl-D-aspartat*) în timpul intoxicaţiei, reducând excitabilitatea cerebrală (efect antagonist pe receptorii NMDA). În timpul sevrajului are loc creşterea activităţii receptorilor glutamatului. Consecinţele clinice devin convingătoare prin utilizarea, în prevenirea recăderilor, a acamprosatului.

Serotonina pare a fi implicată datorită complicaţiilor/comorbidităţii alcoolismului cu depresia, suicidul, anorexia, bulimia sau a episoadelor de consum necontrolat de alcool (*binge*). S-a arătat astfel că metabolitul serotoninei (5-HIAA) este diminuat, în unele cazuri, în LCR-ul alcoolicilor, iar în studii *post-mortem* pe alcoolici cronic s-au găsit diminuarea *site*-rilor de recaptare pe neuronii serotoninici din nucleii rafeului, niveluri scăzute de serotonină şi 5-HIAA în caudat, hipocamp, hipotalamus. Există dovezi ale creşterii activităţii transporterului serotoninic în hematiile alcoolicilor, cu diminuarea nivelului serotoninei sinaptice şi creşterea numărului de receptori serotoninici. Chiar s-a avansat ideea considerării acestui fapt ca *marker* de trăsătură, dacă persistă şi în perioada abstinenţei. Nu s-a confirmat această ipoteză întrucât nivelul serotoninei revenea la normal în hematiile alcoolicilor după trei săptămâni de abstinenţă. S-a sperat că ipoteza diminuării serotoninei ar avea consecinţe în tratament prin utilizarea medicaţiilor de inhibare a recaptării serotoninei (Fluoxetina, Citalopram, Fluvoxamina) sau a agoniştilor (Buspirona), dar studiile nu au confirmat. Acest tip de medicaţie ar putea avea efect în cazul depresiei asociate alcoolismului.

Sistemul receptorial opioid este intim legat cu circuitul mesolimbic DA-ergic al recompensei, ambele având rol major în învăţarea prin întărire pozitivă a comportamentului adictiv alcoolofil. Astfel, neuronii beta-endorfinici din nucleul arcuat inervează atât neuronii dopaminici din plafonul VTA, cât şi terminaţiile presinaptice dopaminergice din nucleul *accumbens*. Mai mult, există interneuroni encefalinergici chiar în nucleul *accumbens*, unde se află şi receptori k-opiozi pe terminaţiile dopaminergice. Activarea acestora din urmă reduce eliberarea de DA. Nucleul *accumbens* are un miez şi un plafon (şa), fiecare cu conexiuni funcţionale diferite. Şaua face parte din amigdala extinsă cu funcţii în integrarea controlului emoţional. Miezul este conectat la sistemul extrapiramidal al controlului funcţiei motorii, dar conţine şi receptori mu-opiacei. Experimental s-a dovedit că **substanţe opiacee injectate în VTA cresc nivelul DA în nucleul *accumbens* prin dezinhibiţia *firing*-ului neuronilor dopaminici** (Wise, 1998). Acest fenomen este rezultatul combinat a trei lanţuri receptoriale, după cum urmează: *firing*-ul neuronilor DA este inhibat tonic (permanent) de neuronii GABA. În VTA se află receptori mu-opiacei, dar şi neuroni GABA. La acest nivel opiaceele, prin intermediul activării receptorilor lor mu specifici inhibă neuronii GABA, care, la rândul lor, îşi încetează efectul tonic de inhibiţie a neuronilor DA, care eliberează mai multă DA şi nivelul acesteia creşte în nucleul *accumbens*. Astfel are loc efectul de întărire pozitivă la care devine părtaş şi sistemul receptorial opioid prin integrarea lui funcţională cu celelalte două sisteme.

Subtipuri etiologice ale alcoolismului

Subtipurile I şi II descrise de Cloninger (1981), confirmate prin tehnici statistice de Babor (1992) prin subtipurile corespondente A şi B reunesc caracteristici clinice şi

particularităţi de răspuns farmacologic care sugerează combinaţia vulnerabilităţii genetice cu eventuali factori de context familial şi social.

Tipul 1 (A) se caracterizează prin:

- debut mai tardiv (după 25 de ani) al problemelor legate de consumul de alcool şi evoluţie mai bună;
- absenţa comportamentului antisocial; dezvoltarea rapidă a toleranţei comportamentale şi dependenţei psihologice (la efectele anxiolitice ale alcoolului), prezenţa anxietăţii şi culpabilităţii legate de consum;
- trăsături de personalitate dominate de dependenţa de recompensă şi valorizare din partea celorlalţi, preocupare crescută pentru evitarea riscurilor în general şi a celor legate de alcool, cu comportament redus tip *novelty-seeking;*
- mai rezistent la terapia farmacologică; probabil mai frecvent la bărbaţi, aproape la toate femeile cu alcoolism;
- din punct de vedere clinic este fie un alcoolism primar (fără comorbiditate psihiatrică), fie secundar (diagnostic dual, asociază o tulburare psihică preexistentă, ca de exemplu tulburare de personalitate de cluster B sau C).

Tipul 2 (B) se caracterizează prin: debut precoce (20-25 de ani) al problemelor legate de consumul de alcool, evoluţie mai proastă; comportament antisocial (în special pe durata intoxicaţiei acute), frecvent diagnostic dual cu tulburarea antisocială de personalitate; absenţa anxietăţii şi culpabilităţii legate de consum; trăsături de personalitate dominate de comportamentul tip *novelty-seeking*, ignorarea riscurilor, slabă dependenţă de recompensă şi valorizare din partea celorlalţi; pierderea controlului impulsurilor şi distimia asociate par a răspunde mai bine la unele farmacoterapii (timostabilizatoare, ca: topiramat, carbamazepină, săruri de litiu), dar mai puţin la altele (BDZ); *craving*-ul pare să fie mai intens; rar la femei, mai frecvent la bărbaţi; frecvenţă mai mică a perioadelor de abstinenţă şi a consumului de tip social, frecvente perioade de consum continuu; frecvente consecinţe medico-legale; mai frecvent comorbiditate cu depresia şi suicid realizat sau tentative de suicid; componentă genetică mai exprimată (posibil tendinţă de transmisie pe linie masculină).

Această tipologie dihotomică are o predicţie bună asupra prognosticului (tipul 2/B are prognostic mai prost decât 1/A), dar nu a fost relevantă întru totul pentru selectarea unor intervenţii psihoterapice în faza de reabilitare/menţinere a tratamentului pe termen lung (studiul MATCH, 1997 a infirmat posibilitatea unor indicaţii evidente în această privinţă, chiar dacă alte studii, pe loturi mai mici, par să o fi confirmat).

Factorii genetici

Caracterul familial al alcoolismului este susţinut de reacţia redusă la alcool a fiilor şi fiicelor de alcoolici, la vârsta de 20 de ani (ceea ce determină probabil aceşti subiecţi să întârzie decizia de a bea mai puţin). Această particularitate s-a dovedit predictivă zece ani mai târziu pentru discriminarea celor care vor deveni (60%) vs cei care nu vor deveni alcoolici (15%). *Transporterul* 5-HT şi receptorii GABA-A-BZD s-ar putea să fie implicaţi în intensitatea răspunsului la alcool. Pe de altă parte, unii copii de alcoolici au avut o amplitudine redusă a undei P300 în evaluările de potenţiale evocate, particularitate care ar fi legată de cromosomii 2 şi 6. Gene de pe cromosomul 16 ar putea fi legate de transmisia severităţii dependenţei, în vreme ce ipoteza mai veche (Noble, 2000), a relaţiei predispoziţiei pentru alcoolism cu alela A1 a receptorului D2 (DRD2) nu a fost confirmată. Prezenţa acestei alele la dependenţi nu ar fi expresia riscului pentru alcoolism, ci ar creşte severitatea unor indici ai *pattern*-ului de consum patologic de alcool. Riscul pentru alcoolism ar deveni mai evident dacă prezenţa acestei alele se asociază cu prezenţa de variaţii ale genei subunităţii beta3 a receptorului GABA-A. O altă asociere, ce creşte riscul dependenţei de alcool, ar fi cea a variaţiilor DRD2 cu cele ale ADH2, ceea ce vine în întâmpinarea faptului cert că alcoolicii răspund mai puţin la alcool („ţin la băutură"), pentru că metabolizează altfel alcoolul, prin activitate diferită a alcooldehidrogenazei. Datele existente din studiul genelor candidate pentru alcoolism sunt numeroase şi cresc cu fiecare an. Au fost studiaţi din acest punct de vedere toţi membri familiei de receptori DA (D1, D3, D4, D5), inclusiv polimorfismul transporterului dopaminic. Fără să se fi spus, nici pe departe, ultimul cuvânt în această direcţie, putem reţine că unele date au găsit o asociere a prezenţei variaţiilor unor gene (ale DRD4) cu riscul asociat pentru alcoolism şi dependenţa la nicotină, ceea ce ar explica frecvenţa preferenţială a acestei polidependenţe la alcoolici. Toată familia receptorilor serotoninici, COMT (cathecol-O-methyltransferaza), transporterul serotoninic şi al glutamatului, receptorii opioizi şi MAO au fost de asemenea investigate. Mai relevantă pare a fi problematica serotoninei şi genelor candidate ale variaţiilor receptorilor ei, având în vedere rolul serotoninei în reglarea controlului impulsului, apetitului şi mecanismelor agresivităţii. S-a constatat polimorfismul unor receptori serotoninici în asociere cu variaţii de personalitate (*harm-avoidance, reward dependence*) şi unele relaţii contradictorii cu alcoolismul.

Studiile de separaţie şi adopţie din S.U.A. şi Suedia (anii '80) au arătat un risc de 3-4 ori mai mare pentru alcoolism la copiii părinţilor biologici alcoolici adoptaţi de familii non-alcoolice.

Factorii sociali şi stresul

Aceştia nu pot fi detaşaţi de vulnerabilitatea genetică, fiind factori adiţionali care facilitează exprimarea clinică a acesteia într-o măsură şi manieră diferite.

Tipologia enunţată mai sus, în măsura în care este acceptată (având în vedere numărul redus al studiilor de replicare), evidenţiază şi acest fapt, de vreme ce consideră tipul 1 influenţat de factorii de mediu (*milieu-limited*) vs tipul 2, puţin influenţat de factori de mediu, mai mult de factori familiali.

Factorii non-biologici pot favoriza dependenţa în modalităţi variate. Dependenţa psihologică este rezultatul întăririi pozitive a comportamentului alcoolofil prin învăţarea („memorizarea") senzaţiei plăcute (euforie, dezinhibiţie, detensionare, anxioliză la cei excesiv de anxioşi, ambianţa festivă în care are loc consumul etc.) din perioada de început a imbibiţiei. Chiar dacă ea se instalează prin mecanism psihologic, îndărătul acestuia se află înzestrarea biologică a individului. Reacţia redusă la efectele alcoolului, care face ca individul să tolereze cantităţi apreciabile de alcool, putând astfel să participe îndelung la „festinul" libaţiunii, joacă rolul principal. Aceasta se datorează, printre altele şi capacităţii biologice enzimatice de a metaboliza importante cantităţi de alcool şi activării circuitului mezolimbic al recompensei.

Factorii culturali locali pot creşte riscul alcoolismului prin investirea pozitivă, culturală a obiceiului de a bea, uneori de la vârste foarte mici. Un exemplu este aşa-numitul alcoolism „mediteranean", unde *pattern*-ul de consum este dominat de consumul moderat, dar constant de vin, considerat supliment alimentar fortifiant pentru activităţile manuale şi ingredient socializant sau zonele de producere domestică a unor diverse băuturi, în care acestea sunt considerate fortifiante, „medicament", „dezinfectant" etc. Acelaşi fenomen are loc în diverse subculturi, deviante sau nu (adolescenţi, grupuri de delincvenţi juvenili, traficanţi, medii interlope, artişti, cei care fac munci grele etc.). Vulnerabilitatea biologică va avea totuşi ultimul cuvânt de spus.

Sărăcia, nivelul redus al educaţiei, stresul crescut în mediul ocupaţional, şomajul cresc riscul, aşa cum au sugerat studii de *follow-up* pe grupuri de copii din zone sociale defavorizate. Un bun suport social, habitudini familiale consolidate, cu mesaje explicite de evitare a alcoolului şi apartanenţa la grupuri religioase practicante par să fie, dimpotrivă, factori protectivi.

Consumul în contexte socio-culturale poate angrena cifre considerabile de alcool/*capita* (un index de apreciere a alcoolismului ca problemă de sănătate publică) dat fiind că este mai puţin vizibil, nu este excesiv controlat de restricţii legale (ca în unele ţări nordice), este lipsit de fenomenul intoxicaţiei acute la scară populaţională, dar atrage multe complicaţii somatice (ciroză şi altele), aşa cum este cazul Franţei.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul pozitiv este destul de evident odată clarificat un *pattern* de imbibiţie cronică/abuz, prin coroborarea informaţiilor furnizate de pacient (adesea menite să minimizeze consumul) cu cele ale familiei, la care se adaugă aspectul clinic, în cazul unei dependenţe. Diagnosticul diferenţial este necesar cu afecţiuni

posibile în cazul unui diagnostic dublu, având în vedere posibile simptome psihiatrice care pot interfera tabloul clinic direct legat de consumul de alcool şi care pot genera impresia clinică de diagnostic primar, pentru care pacientul vine la tratament. Adevărul este că, în practică, această diferenţiere poate fi dificilă şi, cel puţin aparent, lipsită de importanţă. Nu este aşa, pentru că strategia terapeutică este diferită pentru fiecare dintre cele două posibilităţi. Alcoolicii prezintă, cel mai frecvent, simptome depresive, anxioase, psihotice, disforie, impulsivitate, heterogresivitate.

80% dintre subiecţii cu *tulburare antisocială de personalitate* au dependenţă de alcool şi/sau polidependenţă. Aderenţa la tratament a acestora este mică şi prognosticul prost. TPB este o altă tulburare de personalitate care trebuie căutată în cadrul diagnosticului diferenţial.

Schizofrenia trebuie avută în vedere în cazul unei tulburări psihotice induse de alcool. Anamneza trebuie să evidenţieze succesiunea în timp a simptomelor, a consumului necontrolat de alcool, a duratei simptomelor şi raportului lor cu abuzul/ întreruperea consumului de alcool. Stigmatele somatice ale alcoolismului, episoadele eventuale de sevraj complicat cu *delirium tremens* sunt alte elemenete de diferenţiere. Acelaşi algoritm ne va ajuta să diferenţiem o *tulburare bipolară* preexistentă alcoolismului. Ca şi în cazul schizofreniei complicate de un alcoolism, acesta precipită recăderile afective, după cum tratamentul de menţinere din tulburarea bipolară poate avea efect benefic şi asupra impulsului de a bea. Episoadele expansive pot masca un sevraj psihotic şi invers. Cu atât mai important este să avem un bun diagnostic diferenţial, cu cât tratamentul trebuie adaptat fiecăreia din aceste două posibilităţi.

Dintre *tulburările anxioase, atacul de panică, anxietatea socială* şi *tulburarea post-traumatică de stres* sunt frecvent asociate adicţiilor şi alcoolismului în special. Acestea pot preceda alcoolismul, alcoolul având rolul de tratament anxiolitic, în care caz tratamentul va ţinti atât anxietatea, cât şi complicaţia dată de alcoolism. Personalităţile cu o *anxietate de fond, subclinică,* se pot complica de asemenea cu alcoolism. Diferenţierea este importantă pentru o corectă ierarhizare a priorităţilor obiectivelor terapeutice.

Polidependenţele, mai ales cele la stimulante (cocaină, amfetamine), comportă frecvent şi dependenţa asociată la alcool. Tratamentul va avea obiective ierarhizate şi specifice fiecărei substanţe. Alcoolul are rolul în aceste combinaţii de a modera unele efecte secundare ale altor substanţe sau instalarea intoxicaţiei acute. Alcoolicii, dimpotrivă, devin mai rar dependenţi şi de alte droguri, exceptând nicotina.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Factorii de prognostic favorabili sunt:

- absenţa comorbidităţii cu personalitatea antisocială preexistentă; stabilitatea socio-profesională şi familială; absenţa unor probleme legale; ade-

renţă la tratament pentru primele 2-4 săptămâni ale intervenţiilor de reabilitare;
- prezenţa tuturor acestor factori conferă cca 60% şanse de lipsă a recăderilor pentru cel puţin un an. Durata de un an - mai mult de un an de sobrietate este probabil cel mai relevant factor pozitiv de reuşită a tratamentului;
- factorii de prognostic nefavorabili sunt relativi, atâta vreme cât unele studii nu au arătat diferenţe semnificative faţă de loturi de control cu alcoolism primar;
- prezenţa comorbidităţilor psihiatrice preexistente (tulburarea antisocială de personalitate, a depresiei majore, tulburării bipolare, a polidependenţelor şi a unei alte dependenţe preexistente, îndeosebi la droguri ilegale, la care se asociază dependeţa la alcool).

Sunt puţine studii care să evalueze evoluţia pe termen lung (peste un an), după tratamentul complex, de reabilitare. Vaillant (1983) constată efectul minim al tratamentului la perioade lungi după încetarea lui. Chiar dacă rezultatele terapeutice sunt adesea minime, aceasta nu trebuie să ducă la atitudinea nihilistă de abandonare a tratamentului. Nici spitalizarea, nici iluzia tratamentelor intensive nu cresc eficienţa terapeutică, ci mai degrabă continuitatea (6-12 luni) unor intervenţii adecvate individual, care să urmeze unei cure structurate în centre specializate, cu paturi, de reabilitare de scurtă durată (4-6 săptămâni), într-un program care să combine medicaţii (Acamprosat, Naltrexonă etc.) cu intervenţii comportamental cognitive de susţinerea pacientului în evitarea situaţiilor de risc. Tehnicile tip 12 paşi ale grupurilor AA sunt o resursă suplimentară acceptată astăzi şi recomandată şi de psihiatri. La noi aceste resurse sunt cvasi-inexistente, un program de acest tip (*Alcohelp – www.alcohelp.ro*) fiind furnizat, începând cu zece ani în urmă, de o echipă de profesionişti a organizaţiei neguvernamentale ALIAT.

Un amplu studiu recent, randomizat (1 720 pacienţi) a testat eficacitatea a trei abordări terapeutice administrate prin selectarea pacienţilor, după anumite caracteristice proprii, la cea mai adecvată din cele trei abordări (proiectul MATCH, 1992). S-a urmărit, cu alte cuvinte, care clienţi răspund cel mai bine şi la care combinaţii de tratamente.

Cele trei metode au fost: a - CBT în cadrul căreia pacienţii au deprins abilităţi de *coping* pentru reducerea consumului; b - strategia 12 paşi preluată din grupurile AA; c - terapia de augmentare a motivaţiei (interviul motivaţional) pentru creşterea motivaţiei pentru schimbare în sensul ciclului schimbării Prochaska – DiClemente.

Toate abordările au înregistrat ameliorări ale comportamentului alcoolofilic, cu abstinenţă la terminarea tratamentului, care a durat 3 luni, în proporţie de 30-40%. Nu s-au constatat diferenţe statistice de rezultat, la 3 ani de *follow-up*, între nici una dintre cele trei abordări, iar efectul atribuirii diferenţiate a pacienţilor uneia sau alteia din cele trei abordări terapeutice a fost minim.

Totuşi s-au conturat anumite opţiuni terapeutice diferenţiate. Astfel, pacienţii care au intrat în tratament cu un nivel crescut de iritabilitate au mers cel mai bine la Interviul Motivaţional după 3 ani de *follow-up*. Cei la care suportul social defavorabil era un factor de întreţinere a consumului au beneficiat cel mai mult de strategia 12 paşi. Pacienţii ambulatori cu patologie psihiatrică concomitentă mai redusă au mers mai bine în strategia 12 paşi comparativ cu cea axată pe CBT. Tratamentul axat pe 12 paşi a fost mai util pacienţilor în post-cură care au avut un mare grad de dependenţă la intrarea în tratament, pe când cei cu nivel scăzut de dependenţă au mers mai bine cu CBT.

Cei care au analizat *design*-ul studiului au considerat că metodologiile de tip *matching* – prospectiv, în care se compară loturi de pacienţi selectaţi pentru o anumită tehnică terapeutică (*matching*) vs pacienţi trataţi aleatoriu, neselectaţi nu sunt relevante şi nici necesare, fiind o imitaţie aproape completă a trialurilor clinice randomizate obişnuite. Studiile deschise sunt probabil mai utile dacă se stabilesc metode adecvate de evaluare şi definire a pacienţilor (operaţiune dificilă în cazul alcoolicilor) şi se lucrează cu o ipoteză corect formulată. Caracteristicile alcoolicilor sunt heterogene din punctul de vedere al vârstei şi a vârstei instalării consumului la risc/instalării dependenţei, severităţii acesteia, comorbidităţilor psihiatrice, vulnerabilităţii genetice, *pattern*-ului de consum. De aceea, cohortele necesare pentru obţinerea de date relevante sunt dificil de alcătuit şi urmărit, necesitând metodologii adecvate şi termene îndelungate de *follow-up*.

Evaluarea persoanelor la care bănuim o problemă legată de alcool

RECOMANDĂRI GENERALE

Având în vedere faptul că subiecţii cu probleme legate de consumul de alcool au, de asemenea, un risc crescut de abuz şi pentru alte substanţe psihoactive, ei trebuie investigaţi şi pentru un eventual abuz al unor substanţe cu potenţial adictiv, legale sau ilegale. Ei pot asocia următoarele tulburări psihiatrice sau probleme sociale:

- comorbidităţi psihiatrice frecvente: abuz de alte substanţe psihoactive, tulburare de personalitate antisocială, tulburare de comportament, tulburare expansivă, schizofrenie;
- comorbidităţi psihiatrice posibile: depresia (îndeosebi la femei), tulburări anxioase, tulburarea de stres post-traumatică, tulburarea hiperactivă cu deficit de atenţie;

- probleme de integrare socială: istoric de dificultăţi de integrare şcolară şi profesională, violenţă domestică, probleme maritale (divorţ frecvent).

IMPORTANŢA DETECŢIEI PRECOCE A CONSUMULUI PROBLEMATIC DE ALCOOL

Medicul generalist de familie are, prin poziţia sa privilegiată în raport cu pacientul, şansa de a putea interveni înainte de constituirea unei veritabile dependenţe de alcool şi chiar de a preveni o serie de evenimente negative.

Intervenţiile scurte, realizate precoce, sunt aplicabile, cu costuri minime şi şansă ridicată de succes, unei mari mase populaţionale cu risc, spre deosebire de intervenţiile foarte specializate care se adresează unei populaţii relativ mici de persoane cu o dependenţă severă. Legătura directă şi de lungă durată cu pacientul consumator problematic de alcool îi dă posibilitatea medicului de medicină primară să poată interveni precoce, realizând:

- *screening* şi evaluare;
- educaţia pacientului şi a membrilor familiei sale;
- intervenţii de tip sfat, intervenţie scurtă, şedinţe de consiliere;
- îndrumare către un serviciu specializat în problemele legate de consumul de substanţe.

Literatura de specialitate abundă în studii şi meta-analize care dovedesc eficienţa intervenţiilor scurte realizate de medicul de familie în influenţarea pe termen lung a comportamentului de consum. Se consideră că 5-10 minute de sfătuire în sensul reducerii consumului de alcool au determinat o scădere cu până la 20-30% a acestuia, laolaltă cu o descreştere a ratelor de morbiditate, mortalitate şi o scădere a costurilor utilizării serviciilor de sănătate. De asemenea, s-a constatat o scădere a ratei accidentărilor, secundar intervenţiilor scurte, realizate precoce, cu consumatori problematici de alcool. În plus, nu s-au observat diferenţe pe sexe în ce priveşte succesul intervenţiilor scurte.

Conform modelului „treptelor de acces la tratament" (tabelul II), există cinci niveluri pe care se plasează serviciile disponibile unei persoane cu un consum problematic de alcool şi patru filtre care limitează accesul (vezi fig. 2).

S-a constatat că, din populaţia generală arondată unui centru de îngrijire medicală primară doar 50% dintre consumatorii problematici de alcool iau decizia de a face un consult (trec de filtrul 1), iar dintre aceştia, 50% rămân nedepistaţi şi nu sunt trimişi spre servicii specializate (nu trec de filtrele 2, 3). De aceea, având în vedere eficienţa în timp a intervenţiilor precoce precum şi cost-eficienţa acestor intervenţii, se conturează mai clar rolul medicilor de familie în *screening*-ul consumatorilor problematici şi în practicarea intervenţiilor de tip psihoterapeutic.

TABELUL II

Modelul „treptelor de acces la tratament" (după Commander, 1999)

Nivelul	Filtru
5 Tratament în clinică	
	FILTRU 4 Admitere
4 Servicii specializate	
	FILTRU 3 Trimitere
3 Îngrijire primară – morbiditate evidentă	
	FILTRU 2 Identificare
2 Îngrijire primară – morbiditate generală	
	FILTRU 1 Decizia de a face un consult
1 Comunitate	

Instrumente de screening

Screeningul este acea activitate prin care sunt detectaţi subiecţii care au o problemă medicală sau riscă să aibă o problemă medicală specifică şi diferenţiaţi de cei care nu au acea problemă sau nu riscă să o aibă. El presupune utilizarea rapidă a unei proceduri necostisitoare ca timp şi mod de administrare. Scopul activităţii de *screening* este detectarea şi tratamentul precoce al acelei probleme. Există trei tipuri de mijloace prin care se poate efectua *screeningul* problemelor legate de consumul de alcool:

- teste de laborator (enzime EEG, GGT, testări hematologice etc.)
- examinări clinice (hepatomegalie, tremorul mâinii sau al limbii, vascularizaţia particulară a tegumentelor)
- chestionare de autoevaluare

Primele două tipuri de mijloace presupun costuri crescute şi personal calificat. De aceea, s-a încercat alcătuirea unor chestionare de autoevaluare cât mai fidele. Având în vedere că persoanele supuse acestor teste sunt la începutul unei posibile cariere de dependent sau manifestă doar un consum hazardat, nu se pune foarte acut problema lipsei de veridicitate a răspunsurilor, în contextul unei atitudini deschise, nemoralizatoare din partea medicului. Ele pot fi completate de pacient în sala de aşteptare, sub îndrumarea unei asistente medicale sau în cursul întrevederii cu medicul. În acest din urmă caz, se recomandă ca testarea să fie precedată de exprimarea intenţiei medicului („În continuare, aş dori să vă adresez câteva întrebări privind consumul dumneavoastră de alcool. Sunteţi de acord?"). Există un număr de teste a căror specificitate şi sensibilitate le recomandă în această activitate. Interviul pacientului cu alcoolism, ca şi al oricărui dependent, trebuie să fie făcut de către medic, de pe o poziţie empatică, non-punitivă, şi care să excludă atitudinea moralizatoare, ceea ce ar demotiva pacientul şi l-ar culpabiliza. Redăm mai jos chestionare utilizate în *screening*-ul pentru alcoolism. Ele au avantajul de a fi auto-administrate.

Testul CAGE (după APA, 1994)

Este un test simplu, compus din patru întrebări care pot fi uşor incluse în interviul iniţial. Deoarece vizează problemele legate de consumul de alcool, testul CAGE este mai puţin sensibil; el nu reuşeşte să identifice consumul aşa-zis hazardat, neacompaniat încă de acuze. Testul este pozitiv la două sau mai multe răspunsuri pozitive. O singură întrebare cu un răspuns pozitiv justifică referirea pentru o evaluare mai amănunţită a comportamentului de consum.

C (ut down) - V-aţi gândit vreodată că ar trebui să vă opriţi din băut?
A (nnoyed) - Alţi oameni au fost supăraţi pe dumneavoastră din cauză că beţi prea mult?
G (uilty) - V-aţi simţit vreodată vinovat din cauza băutului?
E (ye-opener) - Aţi luat vreodată o băutură dimineaţa ca să vă calmaţi/liniştiţi sau să vă treacă mahmureala?

Se acordă scorul de 0 sau 1 (respectiv răspuns negativ-pozitiv) la fiecare întrebare, un scor total de cel puţin 2 fiind considerat semnificativ clinic.

AUDIT

Este un test cu o sensibilitate mai bună în ceea ce priveşte consumul hazardat, neacompaniat de acuze şi de aceea este mai recomandat în practica clinică. Scorul-prag este 8. În prezent se lucrează la versiuni prescurtate cu 3 sau 4 întrebări ale testului AUDIT, pentru a-l face mai uşor de aplicat în practică.

Testul AUDIT (după Babor ş.a., OMS, 1989)

1. Cât de des beţi o băutură conţinând alcool?
(0) niciodată
(1) lunar sau mai rar
(2) de 2 până la 4 ori pe lună
(3) de 2 până la 3 ori pe săptămână
(4) de 4 sau de mai multe ori pe săptămână

2. Câte unităţi de alcool (drink-uri) consumaţi într-o zi obişnuită, atunci când beţi?
(0) 1 sau 2
(1) 3 sau 4
(2) 5 sau 6
(3) 7 sau 9
(4) 10 sau mai multe

3. Cât de des beţi 6 sau mai multe unităţi de alcool (drink-uri) într-o singură dată?
(0) niciodată
(1) lunar sau mai rar
(2) lunar
(3) săptămânal
(4) zilnic sau aproape zilnic

4. Cât de des aţi constatat în ultimul an că nu puteţi să vă opriţi din băut, odată ce aţi început?
(0) niciodată
(1) lunar sau mai rar
(2) lunar
(3) săptămânal
(4) zilnic sau aproape zilnic

5. Cât de des, în ultimul an, nu aţi reuşit să faceţi ceea ce era de aşteptat să faceţi, din cauza băutului?
(0) niciodată
(1) lunar sau mai rar
(2) lunar
(3) săptămânal
(4) zilnic sau aproape zilnic

6. Cât de des, în ultimul an, aţi avut nevoie să beţi prima băutură de dimineaţă ca să vă reveniţi după o băută zdravănă?
(0) niciodată
(1) lunar sau mai rar
(2) lunar
(3) săptămânal
(4) zilnic sau aproape zilnic

7. Cât de des, în ultimul an, aţi avut un sentiment de remuşcare sau de vină după ce aţi băut?
(0) niciodată
(1) lunar sau mai rar
(2) lunar
(3) săptămânal
(4) zilnic sau aproape zilnic

8. Cât de des, în ultimul an, nu aţi putut să vă amintiţi ce s-a întâmplat în noaptea precedentă din cauză că aţi băut?
(0) niciodată
(1) lunar sau mai rar
(2) lunar
(3) săptămânal
(4) zilnic sau aproape zilnic

9. Dvs. sau altcineva a fost rănit ca rezultat al faptului că aţi fost băut?
(0) nu
(2) da, dar nu în ultimul an
(4) da, în ultimul an

10. O rudă, un prieten, un doctor sau o altă persoană din domeniul sanitar a fost îngrijorată de băutul dvs. sau v-a sfătuit să-l reduceţi?
(0) nu
(2) da, dar nu în ultimul an
(4) da, în ultimul an

În cazul obţinerii unui scor pozitiv la testul de *screening*, medicul va avea de decis (în funcţie de scor, de prezenţa semnelor clinice şi de abilităţile personale) între a oferi o intervenţie scurtă în cadrul aceleiaşi şedinţe, a programa o întâlnire dedicată special acestei probleme sau a face o trimitere către un serviciu specializat.

Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) (Selzer, 1971) este un test de *screening* util în evaluarea gradului şi numărului de consecinţe ale consumului de alcool de-a lungul vieţii. S-a dovedit mai sensibil şi specific pentru femei şi vârstnici. Siguranţa test-retest depăşeşte 0,85, iar sensibilitatea (capacitatea de a discrimina cazurile adevărat pozitive) este foarte bună (0,90).

Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) (Selzer, 1971).

Puncte de scor	Întrebări	Da	Nu
( )	0. Vă place să beţi un pahar din când în când?	-	-
(2)	1. Vă consideraţi un băutor normal? (Prin normal se înţelege că nu beţi nici mai mult, nici mai puţin decât majoritatea oamenilor) (a)	-	-
(2)	2. V-aţi trezit vreodată dimineaţa după ce „aţi băut ceva" în noaptea precedentă- şi aţi constatat că nu vă reamintiţi anumite evenimente din cursul serii?		-
(1)	3. V-au reproşat ceva în legătură cu modul dvs. de a bea, soţia, părinţii, soţul sau vreo altă rudă apropiată?	-	-
(2)	4. Vă puteţi opri uşor din băut după 1-2 pahare? (a)	-	-
(1)	5. V-aţi simţit vreodată vinovat din cauză ca beţi prea mult?	-	-
(2)	6. Prietenii/rudele vă consideră un băutor normal? (a)	-	-
(2)	7. Puteţi să vă opriţi din băut atunci când vreţi? (a)	-	-
(5)	8. Aţi frecventat vreodată o şedinţă a Alcoolicilor Anonimi (AA)?	-	-
(1)	9. Aţi fost vreodată implicat într-o confruntare fizică băut fiind?	-	-
(2)	10. V-a creat probleme băutul cu soţul / soţia, părinţii / alte rude?	-	-
(2)	11. Au solicitat ajutorul altora, soţul / soţia / dvs. sau membrii familiei datorită modului dvs. de a bea?	-	-
(2)	12. V-aţi pierdut prieteni datorită modului dvs. de a bea?	-	-
(2)	13. Aţi intrat în încurcături la şcoală / serviciu datorită modului dvs. de a bea?	-	-
(2)	14. V-aţi pierdut slujba datorită băutului?	-	-
(2)	15. V-aţi neglijat vreodată obligaţiile, familia, serviciul pentru 2/ mai multe zile la rând datorită băuturii?	-	-
(1)	16. Beţi destul de frecvent înainte de prânz?	-	-
(2)	17. Vi s-a spus că aveţi probleme cu ficatul, chiar ciroză?	-	-
(2)	18. După ce aţi băut foarte mult aţi avut delirium tremens sau tremurături severe, aţi auzit voci sau aţi văzut lucruri inexistente în realitate ? (b)	-	-
(5)	19. V-aţi adresat singur cuiva ca să vă ajute să vă rezolvaţi problemele legate de băutură?	-	-
(5)	20. Aţi fost spitalizat din cauza băuturii?	-	-
(2)	21. Aţi fost vreodată pacient într-un spital psihiatric / secţie de psihiatrie dintr-un spital general, internarea fiind determinată - cel puţin în parte - de probleme legate de consumul de alcool?	-	-
(2)	22. Aţi fost consultat într-un serviciu / cabinet psihiatric, sau aţi mers la un medic / asistent social pentru a primi asistenţă pentru probleme emoţionale determinate – fie şi parţial – de consumul de alcool?	-	-
(2)	23. Aţi fost reţinut de poliţie pentru şofat sub influenţa alcoolului, sau având un nivel considerabil de alcoolemie? (c)	-	-
(2)	24. Aţi fost arestat/ sau reţinut de poliţie, chiar numai câteva ore, datorită unui comportament periculos determinat de consumul de alcool? Dacă DA, de câte ori ?		

a - Răspunsul, în cazul unui alcoolic, este negativ.
b - 5 puncte pentru fiecare episod de delirium tremens.
c - 2 puncte pentru fiecare episod.

Sistemul de scor: în general se obţine un scor total de cel puţin 5 în cazul oricărui tip de alcoolism (băutori-problemă). 4 puncte sugerează alcoolismul, iar 3 puncte sau mai puţin indică absenţa alcoolismului. Pragul de 5 puncte s-a dovedit a fi foarte sigur din punctul de vedere al sensibilităţii descoperirii cazurilor de alcoolism şi a decelat mai mulţi subiecţi cu alcoolism decât se anticipa la începutul

screening-ului (peste 40%). Ca test de *screening* ar trebui să fie însă sensibil şi la nivelul de 4 puncte (Lapham,1995).

Evaluarea pacientului alcoolic la camera de gardă-urgenţă - trebuie să respecte următoarele etape:

- investigarea comorbidităţilor şi a severităţii simptomelor (CIWA-AR) din punct de vedere anamnestic;
- examenul fizic pentru evidenţierea unor condiţii patologice comorbide (traumatisme, hipovolemie) şi a severităţii sevrajului;
- examene biochimice pentru aprecierea nivelului glicemiei şi a altor constante serologice;
- evaluarea statusului mental, a tulburărilor psihice asociate şi a riscului suicidar;
- evaluarea altor factori de risc (vârsta înaintată, condiţii comorbide);
- monitorizarea pacientului (hidratare, alura ventriculară, temperatură, status mental);

Aceste criterii definesc algoritmul de tratament, asigurând profilaxia unor complicaţii (ex. DTs).

Alcoolemia

Alcoolemia poate fi determinată utilizând ecuaţia Widmark dacă se cunoaşte cantitatea de alcool (numărul de unităţi-etalon medii = *drinks*) consumat în unitatea de timp.

$$\text{Alcoolemie (g\%)} = [0{,}8\ (\text{g/ml})] \times \frac{[\text{Alcool consumat (ml)}] \times [100\%]}{[\text{Greutatea corporală (g)}] \times [R]}$$

în care:
unitatea-etalon medie (uem/*drink*) = 15 ml etalon
0,8 g/ml = densitatea etanolului
R = rata de distribuţie corporală = 0,68 pentru bărbaţi şi 0,55 pentru femei

Exemplu: un bărbat de 70 kg consumă 3 uem într-o oră. Estimaţi alcoolemia.

$$\text{Alcoolemia} = [0{,}8\ \text{g/ml}] \times \frac{[45\ \text{ml}] \times [100\%]}{70000 \times 0{,}68} = 0{,}075\ \text{g\%}\ (750\ \text{mg / ml};\ 75\ \text{g\%})$$

Alcoolicii cronici, mari băutori, care au toleranţă crescută la alcool, menţin o aparentă coordonare motorie şi eficienţă intelectuală în ciuda unui nivel mai crescut al alcoolemiei faţă de nivelurile redate în tabelul III.

TABELUL III

Alcoolemia şi aspectul clinic corelat la un pacient non-tolerant intoxicat cu alcool

Alcoolemie (g/l)	Aspect clinic
0,3	Dificultăţi medii de atenţie
0,5	Încordare uşoară care periclitează abilitatea şofatului
1	*Ataxie, şofat imposibil*
2	Confuzie
>4	Anestezie, comă, exit

Tratament

Obiectivele tratamentului sunt:

- creşterea motivaţiei pentru abstinenţă (care nu poate fi obţinută decât foarte rar de la început);
- stabilizarea stărilor acute somatice (inclusiv a sevrajului complicat cu DT, *rum-fits*) sau comorbidităţilor psihiatrice;
- iniţierea tratamentului pentru comorbidităţile cronice somatice, psihiatrice;
- identificarea resurselor de suport social şi corectarea lor (relaţii maritale, grup de *self-help* etc.);
- ameliorarea integrării profesionale (un studiu a găsit că pacienţii care aveau o slujbă remunerată prezentau cea mai bună motivaţie pentru menţinerea aderenţei la tratament şi reabilitare);
- creşterea şanselor de reuşită a tratamentului prin menţinerea aderenţei la structuri post-cură adecvate profilului şi nevoilor pacientului, inclusiv în cadrul grupurilor *self- help* (AA);
- suport prelungit pentru restructurarea unei vieţi fără alcool şi pentru diminuarea riscului recăderilor. De aceea mai potrivit este termenul de intervenţii terapeutice, care presupun abordări complexe (farmacologice, comportamental-cognitive, individuale şi de grup, psiho-sociale, grupuri de suport, terapii familiale, consiliere vocaţională etc.).

Există însă filosofii diferite ale obiectivelor terapeutice, în funcţie de tradiţii locale culturale, religioase, nivel de toleranţă socială, resurse de tratament instituţionale, comunitare, chiar spiritual-religioase. Abstinenţa este obiectiv terapeutic în SUA, datorită influenţei puternice pe care a avut-o filosofia celor 12 paşi a grupurilor AA, care a indus consolidarea modelului medical (alcoolismul este o boală, deci poate fi tratat şi vindecat). În Europa se acceptă ca obiectivul să fie efortul de a controla consumul (ceea ce nu înseamnă abstinenţă) şi de a reduce cât mai mult consecinţele dăunătoare ale consumului abuziv. Această orientare porneşte de la constatarea dificultăţii obţinerii abstinenţei şi de la confirmarea prin studii catamnestice că, un compromis este mult mai uşor de obţinut. Astfel, în primul an de

tratament, 20% dintre dependenţi pot bea controlat (moderat) pentru anumite perioade de timp, iar alţi 5-10% pot controla consumul pentru perioade mult mai lungi.

TRATAMENTUL SINDROMULUI DE SEVRAJ (DEZINTOXICAREA)

Reprezintă debutul tratamentului în dependenţa la alcoolism, indiferent de modalitatea în care pacientul ajunge într-un serviciu medical: în situaţia de sevraj sau în stadiul de acţiune al modelului trans-teoretic al schimbării, descris de Prochaska şi Di Clemente (1984), adică în situaţia în care pacientul însuşi ia decizia de a începe un tratament al dependenţei la alcool. Dezintoxicarea este tratamentul preventiv al sevrajului la pacientul care ia decizia schimbării.

Dacă, după evaluarea pacientului, apreciem că sunt şanse ca acesta să continue un tratament de durată şi că nu ne vom limita doar la rezolvarea sevrajului, datorită lipsei de motivaţie pentru schimbare, trebuie să acordăm toată atenţia pregătirii pacientului pentru schimbare şi să nu considerăm faza detox ca un tratament farmacologic oarecare. Reuşita în faza detox va consolida stima de sine a pacientului, convingerea lui că schimbarea este posibilă, că el este apt să o realizeze, că se poate trăi şi fără alcool. Invers, eşecul (repetat) al detoxului nu va face decât să submineze o dată în plus ezitarea pacientului în faţa schimbării, consolidându-i convingerea că schimbarea nu este posibilă, poate nici necesară. În acest sens îi vom prezenta pacientului perspectiva pozitivă a încercării pe care tocmai o începe, cu argumente credibile, realiste în favoarea schimbării şi a resurselor pe care le posedă pentru a o realiza. Vom implica în această pregătire şi în urmărirea tratamentului, chiar dacă se face prin spitalizare, persoana cea mai semnificativă din anturajul pacientului, care-i va asigura sprijinul pe durata detoxului şi în lunile care urmează şi care va participa la elaborarea planului de tratament pe termen lung.

Evaluarea va trebui să evidenţieze o eventuală polidependenţă, frecventă printre dependenţii la alcool. *Screeningul* toxicologic este de aceea recomandat. Coexistenţa unei dependenţe la opiacee / cocaină / BDZ trebuie tratată concomitent.

Tratamentul de electie în sevrajul alcoolic sever sau în detoxificarea pacienţilor cu mari asocieri comorbide somatice recomandat de majoritatea autorilor este administrarea benzodiazepinelor, datorita toleranţei lor încrucişate cu alcoolul:

Diazepam (10 mg la fiecare 2-4 ore), **Oxazepam** (20 mg la fiecare 2 ore, la pacienţii în vârstă), **Lorazepam** (1 mg la 2 ore) până la realizarea dozei de stabilizare necesară pentru suprimarea semnelor de iritare ale SNC şi sistemului vegetativ simpatic. Pentru pacienţii cu leziuni hepatice severe, tulburări cognitive, vârstnici, sevraj complicat cu *delirium*, sunt de preferat benzodiazepine cu acţiune mai scurtă, care nu sunt metabolizate pe calea oxidativă (Lorazepam, Oxazepam), în toate cazurile dozajul trebuie titrat astfel încât să nu se obţină, concomitent cu diminuarea

semnelor de sevraj şi o suprasedare. Este preferabilă utilizarea unui acelaşi preparat, cu adaptarea dozelor, pe toată durata detoxului.

Benzodiazepinele sunt – de cele mai multe ori – suficiente pentru prevenirea apariţiei crizelor comiţiale (*„rum-fits"*) în sevrajul alcoolic, chiar la subiecţii cu crize comiţiale de sevraj anterioare actualului episod. Pentru cei cu comiţialitate independentă, atitudinea recomandată este de continuare a medicaţiei anticonvulsivante prescrise anterior episodului de sevraj. Astfel, pacienţilor care luau curent Fenitoin, doza minimă zilnică trebuie augumentată la 300 mg, dar *utilizarea Fenitoinului ca medicaţie preventivă a crizelor comiţiale în sevraj nu este recomandată.* Carbamazepina, dozată 400-800 mg/zi în primele 2 zile, apoi diminuată treptat la 200-400 mg/zi a fost utilizată, în special în Europa, ca monoterapie pentru monitorizarea sevrajului, în prezent reţinându-se concluzia că nu există de fapt studii care să-i confirme eficacitatea faţă de utilizarea BDZ, inclusiv pentru prevenţia *rum-fits* (Burns, Price, 2007; Schuckit, 2000; Williams ş.a., 1998, într-o trecere în revistă a literaturii).

Totuşi unele date din literatură contrazic opinia acestor autori. O altă revistă a literaturii constată utilitatea carbamazepinei ca alternativă a clomethiazolului şi BDZ în sevrajul moderat şi/sau complicat cu crize tonico-clonice (Wolanczyk ş.a., 1997). Un studiu prospectiv, deschis constată că asocierea carbamazepină (doză medie 628 mg/zi) cu Tiaprid (332 mg) este un tratament sigur (inclusiv lipsit de riscul depresiei respiratorii, prezent la BDZ) şi eficient în detoxul *outpatient* cu sevraj moderat (Soyka ş.a., 2002, 2006). Şi alţi autori confirmă această opinie (Gartenmar ş.a., 2005), în timp ce Lucht ş.a. (2003) constată că asocierea CBZ cu Tiaprid este sigură chiar la pacienţii prezentaţi în stare de intoxicare, chiar dacă mai puţin eficientă faţă de tratamentul cu Diazepam sau cel cu Clormethiazol. Seifert ş.a. (2004) constată absenţa potenţialului adictiv al CBZ şi faptul că menţine performanţe cognitive mai bune la memoria verbală în comparaţie cu Clormethiazolul, în timp ce eficienţa clinică este egală cu a acestuia. O alternativă recent propusă a CBZ este **Oxcarbamazepina** (Koethe ş.a., 2007; Schik ş.a., 2005), care poate fi comparată cu BDZ şi Clormethiazolul ca utilitate clinică, având avantajul absenţei potenţialului adictiv (prezent la BDZ) şi a interacţiunii cu alcoolul, ca şi al efectului secundar sedativ, uneori prea accentuat al acestora. De asemenea gabapentin (Neurontin), un nou anticonvulsivant, este recent recomandat.

Clomethiazolul (Heminevrin), larg utilizat în trecut în Europa (în S.U.A. nu a fost niciodată înregistrat), mai este utilizat doar în detoxul pacienţilor spitalizaţi, datorită riscului potenţial de interacţiune fatală cu alcoolul (McInnes, 1987). Nu are niciun avantaj faţă de BDZ, aşa încât nu sunt argumente pentru a mai fi utilizat (Edwards, Marshall, Cook, 1997). În România nu este înregistrat. Unii autori îl mai recomandă încă pacienţilor geriatrici în sevraj, trataţi în spital.

Tiamina (100 mg × 3 ori/zi i.m.), necesară datorită deficitului ei la alcoolici, trebuie administrată pentru prevenirea encefalopatiei Wernicke, sindromului Korsakov, înaintea eventualelor perfuzii glucozate, ca şi înaintea meselor, pentru evitarea depleţiei depozitelor restante tiaminice, antrenate de metabolizarea glucidelor. Chiar

dacă nu este deficientă la toţi pacienţii care solicită un detox, tiamina poate fi administrată de rutină pentru că este lipsită de efecte adverse în această doză şi nu are contraindicaţii (Blondell, 2005).

Hipokaliemia, hipomagneziemia, hipofosfatemia trebuie obiectivate prin dozarea electroliţilor şi corectate eventual prin administrarea după caz în perfuzie sau oral, de preparate hipermineralizate (Gluconolactat de Ca şi Mg, Magne B_6 etc.).

Protocolul tratamentului benzodiazepinic al sevrajului alcoolic (sau detoxul aplicabil la pacientul deja diagnosticat, motivat pentru schimbare):

- **Diazepam** 5-10 mg (10-20 mg iniţial, i.m./per os, apoi repetat la fiecare 2-4 ore, maximum 100 mg/zi), sau **Clordiazepoxid** (doza iniţială de 50-100 mg, apoi doze repetate la 2-4 ore până ce agitaţia este controlată, doza maximă zilnică - 300 mg), sau **Lorazepam** 1 mg (maximum 4 mg/zi), sau **Oxazepam** 15-30 mg/zi. Oricare dintre acestea trebuie administrate în (cel puţin) patru prize zilnice;
- Monitorizarea semnelor vitale la 2-4 ore şi urmărirea stabilizării simptomatologiei de sevraj;
- Doza totală de benzodiazepinice se reduce cu 25% în următoarele zile (în funcţie de starea clinică, începând chiar din ziua a 2-a) şi apoi gradual până la întrerupere după 10 zile .
- Tratamentul adiţional cu tiamină 100-200 mg/zi, folat 1 mg × 4/zi, vitaminele B_6, B_{12}, vitaminele K, C, polivitamine.

TABELUL IV

Tratamentul sevrajului complicat (după Robino, 1992, modificat)

Forma clinică	Medicaţie	Cale de administrare	Posologie	Comentarii
Agitaţie moderată	Diazepam	*per os*	10 mg la fiecare 4-6 ore	Doza iniţială poate fi repetată la fiecare 2 ore până când pacientul se liniştește, apoi dozele şi ritmul de administrare se adaptează la starea pacientului
Agitaţie marcată	Diazepam	i. v. (perfuzie)	0,5 mg/kg corp, în ritm de aprox. 12-15 mg/min	Se administrează până la liniştirea pacientului, apoi se individualizează atât posologia cât şi calea de administrare.
Delirium tremens	Lorazepam (alternativa este Midazolam)	i.v. (perfuzie) i.m.	0,05-0,1 mg/kg corp în ritm de 2 mg/min	
Crize epileptice	Diazepam	i.v.	0,15 mg/kg corp, în ritm de 2,5 mg/min	

Tabelul IV (continuare)

Halucinoza	Diazepam	*per os*	5-20 mg la fiecare 4-6 ore	
	Tiaprid	i.m./*per os*	100-300 mg /zi	
	Lorazepam (alternativ Diazepamului, la pacienţi cu afectare hepatică, vârstnici)	*per os*	1 mg la fiecare 4-6 ore	

O alternativă a BDZ utilizată de unii clinicieni este clonidina, un alfa-adrenergic agonist fără niciun avantaj faţă de BDZ, de vreme ce nu acoperă riscul apariţiei DT sau crizelor comiţiale simptomatice, mascând, în plus, simptomele sevrajului (HTA, tremorul) care trebuie monitorizate pentru urmărirea evoluţiei acestuia sub tratament.

Asistarea sevrajului *(detox)* ambulator

Dacă pacientul are o ambianţă familială propice poate fi sevrat la domiciliu, fie vizitat zilnic de medic sau prezentându-se la clinică însoţit de un membru al familiei. Uneori intervenţia farmacologică nici nu este necesară, cu condiţia unei bune monitorizări şi îngrijiri a pacientului (Blondell, 2005).

Criterii de selecţie pentru tratamentul ambulator al sevrajului la alcohol (Blondell, 2005).

Indicaţii:
- dependenţă la alcool cu semne clinice de toleranţă/sevraj;
- pacient motivat;

Contraindicaţii:
- comorbidităţi somatice acute/cronice care necesită spitalizare;
- sevraj deja manifest, mai ales complicat cu DT;
- absenţa oportunităţilor de urmărire clinică;
- absenţa unei persoane sigure de suport, care să monitorizeze pacientul ;
- sarcină;
- *rum-fits*/istoric de sevraj sever cu crize de tip comiţial;
- risc suicidar.

Contraindicaţii relative :
- dependenţă la BDZ asociată;
- istoric de sevraj la domiciliu eşuat;

- risc de agravare a sevrajului/complicare cu DT;
- vârsta peste 40 de ani;
- istoric de peste 8 ani de mare băutor (cel puţin 3 unităţi/zi)
- consum de peste 100 g alcool/zi (aprox. 8 unităţi)
- semne şi simptome de sevraj chiar dacă nu bea;
- alcoolemie random > 200 mg/dl;
- VMC mărit;
- uree sanguină crescută;
- ciroză.

Indicaţiile terapeutice vor fi discutate în detaliu cu pacientul şi soţia, prescripţia medicamentelor va fi făcută pentru maximum 7 zile, cât de fapt este şi durata unei cure de detox în ambulator. Vor fi explicit menţionate pericolele şofatului în această perioadă.

Delirium tremens (DT) apare de obicei aproximativ după 6 ore - 3 zile de abstinenţă, afectează cca 5% din cei internaţi pentru sevraj alcoolic şi, el însuşi o complicaţie a sevrajului, poate antrena complicaţii suplimentare. Mortalitatea fără intervenţii de tip terapie intensivă este de 35%, iar tratat este de 5-15%.

În DT ne vom abţine de la administrarea neurolepticelor din cauza riscului important al scăderii pragului convulsivant şi al precipitării apariţiei unei noi complicaţii. Administrarea corectă a **Lorazepamului** i.v./per os (dacă pacientul acceptă calea orală) poate rezolva problema agitaţiei anxioase din această complicaţie a sevrajului.

Utilizarea **Fenobarbitalului** a fost abandonată datorită profilului de siguranţă incert (suprasedare prin acţiunea remanentă cu risc de acumulare) fiind recomandată doar *in extremis*; în cazurile, rare, în care nu se obţine sedarea cu doze terapeutice de BDZ. Chiar şi atunci, dozele nu trebuie să depăşească 50-120 mg, odată. Se pot repeta cu prudenţă, la câte 30 min, până când apare sedarea (Schuckit, 2000).

O ultimă soluţie la aceşti pacienţi refractari, la care agitaţia nu încetează, este administrarea unor anestezice cu acţiune scurtă (**Propofol** sau alte preparate) care se poate practica doar când pacientul este asistat într-un serviciu ATI.

Rehidratarea prin perfuzii sau *per os* şi reechilibrarea electrolitică sunt foarte importante, cu asigurarea aportului tiaminic.

Abordarea nonfarmacologică este importantă şi urmăreşte asigurarea unei ambianţe suportive, *nursing* intens şi afirmarea, atunci când pacientul nu este confuz, a bunelor perspective de vindecare şi a informaţiilor clare referitoare la locul unde se află şi scopul tratamentului. **Supravegherea pacientului într-o cameră liniştită, bine dar indirect luminată** (pentru a scădea gradul de anxietate şi probabilitatea apariţiei/agravării fenomenelor de tulburare a percepţiei) **va fi menţinută pentru 48-72 ore, perioadă când *delirium*-ul *tremens* constituie o adevărată urgenţă medicală şi metabolică în primul rând, fiind abia după aceea, o urgenţă psihiatrică**. Este important ca pacientul să fie **atent observat şi examinat somatic** (termometrizarea nu trebuie niciodată neglijată) pentru a putea depista din timp

apariţia eventualelor complicaţii (pulmonare, de conducere cardiacă, HIC, crize convulsive) şi a interveni la timp. Aproximativ 1-3% dintre cei în sevraj pot prezenta o criză convulsivă unică, care uneori anunţă instalarea sevrajului, situaţiile clinice în care apar crize multiple fiind considerabil de rare. În această eventualitate benzodiazepinele sunt cea mai oportună opţiune terapeutică, dar evaluarea neurologică nu trebuie nicidecum neglijată. Medicaţia anticonvulsivantă non-benzodiazepinică nu este indicată pentru prevenirea crizelor convulsivante de sevraj.

Sevrajul complicat cu crize comiţiale

Sevrajul complicat cu crize comiţiale (*rum fits*) se întâlneşte la cca 1% dintre pacienţii în sevraj. Dilema terapeutică a acestei situaţii clinice este dacă adăugarea anticonvulsivantelor la BDZ este necesară. Conform datelor existente, anticonvulsivantele nu sunt necesare, dacă pacientul nu are această comorbiditate anterioară instalării dependenţei de alcool (Shaw, 1995; Stuppaeck şi colab., 1996, cit. de Schuckit, 2000). Fenitoinul, Carbamazepina, Valproatul nu au influenţat aceste crize, ca şi aportul suplimentar de Mg, dacă pacienţii au primit BZD (Fuller, Gordis, 1994; Shaw, 1995; Stuppaeck, 1993, cit. Schuckit, 2000). Benzodiazepinele, inclusiv Lorazepamul (D'Onofrio ş.a., 1998) rămân tratamentul recomandat de toate sursele din literatură ca şi de experienţa noastră.

Benzodiazepine (Diazepam 10-20 mg i.m. sau *per os*/priză, maximum 100 mg/zi sau Lorazepam 1-4 mg /zi sau Oxazepam 30-60 mg/zi, Clordiazepoxid 20-50 mg/priză, maximum 400 mg/zi). Oricare dintre acestea trebuie administrate în cel puţin 4 prize/zi. Benzodiazepinele cu timp de înjumătăţire lung (Diazepam, Clordiazepoxid) prezintă riscul fenomenului de acumulare, cele cu timp de înjumătăţire scurt (Oxazepam, Lorazepam) necesită un ritm de administrare ceva mai crescut (4-6 prize/zi). Trebuie avută în vedere şi metabolizarea hepatică încetinită, consecinţă a disfuncţiei hepatice a alcoolicilor, care poate potenţa efectele fenomenului de acumulare a benzodiazepinelor cu timp mai lung de înjumătăţire. Oxazepamul, Lorazepamul pot fi administrate celor cu afectare hepatică, ele nefiind metabolizate hepatic. Dacă pacientul varsă, nu tolerează sau nu acceptă medicaţia orală este de preferat administrarea intramusculară a Lorazepamului, care se absoarbe mai rapid pe această cale decât Diazepamul. Perfuziile trebuie indicate în caz de deshidratare severă, iar cele cu glucoză trebuie date cu multă precauţie şi numai însoţite de administrarea concomitentă a tiaminei. Aceşti pacienţi au, de obicei, o importantă deficienţă de glicogen, pe lângă cea de tiamină, care poate precipita instalarea rapidă a unei encefalopatii carenţiale de tip Wernicke odată cu administrarea de glucoză, în absenţa aportului compensator de tiamină, cu rol de coenzimă în oxidarea directă a glucozei.

Nu există motive de a administra neuroleptice, nici chiar haloperidol, în sevrajul necomplicat. În DT ne vom abţine de la administrarea neurolepticelor, dat

fiind riscul important de scădere a pragului convulsivant şi de precipitare a apariţiei unei noi complicaţii. Administrarea corectă a Lorazepamului i.v./Diazepamului/ Clordiazepoxidului per os (dacă pacientul acceptă calea orală) poate rezolva problema agitaţiei anxioase din această complicaţie a sevrajului. Rehidratarea prin perfuzii sau per os şi reechilibrarea electrolitică, cu asigurarea aportului tiaminic sunt prioritare.

De altfel, ori de câte ori sevrajul evoluează către forme grave, trebuie să ne întrebăm dacă nu există o cauză organică răspunzătoare de această evoluţie. Concomitent cu procedurile de investigaţie menite să găsească un răspuns la această întrebare, vom avea în vedere şi liniştirea pacientului, căruia i se vor administra doze suficiente de tranchilizante dintre cele enunţate deja, şi – de această dată – la nevoie, chiar antipsihotice (Haloperidol, Tiapridal), cu precauţiile de rigoare privind controlul tensiunii arteriale şi al eventualelor distonii acute.

REABILITAREA

Cuprinde intervenţii combinate de menţinere şi augmentare a motivaţiei pentru abstinenţă, diminuarea situaţiilor de risc de recădere şi modificarea stilului de viaţă, asociate tratamentului farmacologic de menţinere şi prevenire a recăderilor.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC DE MENŢINERE ŞI PREVENIRE A RECĂDERILOR

Prescrierea pe durate lungi a medicaţiei anxiolitice şi antidepresive este nejustificată, cu excepţia pacienţilor alcoolici care au o tulburare anxioasă/depresivă independentă, adică 10-15% dintre cei care suferă de alcoolism. Stările tardive de sevraj care pot surveni, cu simptome anxioase, disforice, insomnie pot fi abordate cu suport psihoterapeutic adecvat sau cu scurte pasaje de anxiolitice/hipnoinductoare având în vedere şi riscul dezvoltării toleranţei la aceşti pacienţi. Depresia alcoolicului se remite înainte de a fi tratată (Schuckit, 2000), doar depresia care durează mai mult de 4 săptămâni de la sevraj trebuie evaluată pentru a clarifica un eventual diagnostic de depresie care ar necesita eventual tratament specific.

Studii controlate au demonstrat utilitatea doar a Acamprosatului şi Naltrexonei în asociere intervenţiilor cognitive în prevenirea recăderilor pe durate lungi (6 luni-un an).

Naltrexona

Naltrexona (Nalorex-DuPont Pharma, Revia, Nemexin, Narcoral, Trexan) reduce efectul subiectiv căutat de hedonismul alcoolicului, astfel încât dacă bea din

nou după ce a luat Naltrexona acesta nu mai regăseşte efectele plăcute aşteptate şi căutate. Prin repetiţie, acest efect induce condiţionarea, cu întărirea pozitivă a alcoolofiliei şi constituirea dependenţei psihologice. Comportamentul dependent este întreţinut şi de *craving*, consecinţă şi cauză a dependenţei, pe care Naltrexona îl reduce de asemenea, reducând concomitent motivaţia alcoolicului de a mai bea. Naltrexona blochează endorfinele în timpul uzului de alcool, reduce eliberarea de DA la nivelul nucleului *accumbens*; împiedică/reduce „consolidarea pozitivă" şi „recompensa" uzului de alcool (Kenna, 2004)

Atât studii pe model animal, cât şi cele pe alcoolici au confirmat ipoteza implicării peptidelor opioide endogene în mecanismul neurofiziologic al *craving*-ului. Naloxona şi Naltrexona, antagonişti opiacei, au redus consumul de alcool la animale. Mai multe studii au arătat că „băutorii sociali" cărora li s-a administrat Naltrexona au trăit subiectiv mai multe senzaţii neplăcute, fiind simultan şi mai sedaţi, în detrimentul efectelor subiective pozitive, plăcute. Volpicelli ş.a. (1995), într-un studiu de replicare a propriilor observaţii anterioare observă că alcoolicii care au continuat să bea în timp ce luau Naltrexona au progresat mai puţin în creşterea cantităţilor de alcool ingerate pentru că nu au mai regăsit senzaţia plăcută şi cunoscută din timpul imbibiţiei alcoolice. Efectul clinic a fost demonstrat şi de studii *placebo* controlate pe bărbaţi alcoolici. Volpicelli ş.a. (1992) a administrat zilnic 50 mg Naltrexona timp de 12 săptămâni la 70 subiecţi, concomitent cu psihoterapie ambulatorie. Numărul zilelor în care subiecţii au consumat alcool a fost de 4% vs 14% (pentru *placebo*); 23% vs 54% (pentru *placebo*) au reluat consumul într-o cantitate de 5 sau mai multe „drinks"/zi. Rezultate similare raportează O'Malley ş.a. (1992), Jaffe ş.a. (1996). În toate aceste studii, subiecţii care au primit randomizat Naltrexona au avut un număr semnificativ mai mic de recăderi timp de trei luni, cât a durat tratamentul, ca şi la *follow-up*-ul de 6 luni ulterior.

Majoritatea autorilor sunt, de asemenea, de acord că rata recăderilor este mai bună dacă la Naltrexona se asociază şi programe de intervenţie psiho-socială. Nefiind un medicament aversiv în tratamentul alcoolismului, Naltrexona se poate administra şi la alcoolicii care continuă să mai bea, mai mult sau mai puţin, contându-se pe efectul anti-*craving* care - în final - îşi va spune cuvântul.

Faptul că aceste studii foarte recente converg către o aceeaşi concluzie indică Naltrexona ca un agent psihofarmacologic redutabil, cu condiţia de a fi asociat programelor de reabilitare. Posologia recomandată este de 50 mg/zi. Este contra-indicată la pacienţii dependenţi care îşi administrează în mod curent opiacee, în caz de hepatită acută sau insuficienţă hepatică.

Se pare că lucrurile nu sunt definitiv tranşate, de vreme ce, într-o revistă a literaturii, Garbutt ş.a. (1999) afirma că „Naltrexona reduce riscul de recădere la marii alcoolici, ca şi frecvenţa consumului în comparaţie cu subiecţii pe *placebo*, dar nu creşte substanţial abstinenţa, adică evitarea oricărui consum de alcool". Într-o altă revistă a literaturii, de dată mai recentă, Krystal ş.a. (2001) observă că, deşi aprobate

de FDA ca medicaţii de menţinere şi prevenire a recăderii în alcoolism, disulfiramul şi Naltrexona nu au făcut niciodată proba eficacităţii lor incontestabile într-un studiu multicentric *placebo* controlat. Naltrexona - observă în continuare autorii - este recomandată în alcoolism pe baza unor studii uni-centrice în care s-a dovedit eficienţa pe durate scurte (12 săptămâni) şi - este drept - în comparaţie cu *placebo*, studii datorate lui Volpicelli ş.a., 1992; O'Malley ş.a.; 1992; Volpicelli ş.a., 1997; Anton ş.a., 1999. Krystal ş.a. consideră aceste studii irelevante pentru indicaţia expresă a Naltrexonei ca medicaţie de elecţie, chiar cu condiţia asocierii cu terapia de reabilitare psiho-socială, în tratamentul marilor alcoolici de sex masculin.

Nalmfena, antagonist miu- şi kappa-opioid, utilizat în supradoza la opiacee, înrudit structural cu Naltrexona, dar mai puţin hepatotoxic, pare să fie util în prevenţia recăderilor la alcoolici. Într-un studiu de 12 săptămâni *placebo* controlat pe 21 de alcoolici care au primit 10, respectiv 40 mg/zi de Nalmfena, rata cea mai bună de abstinenţă au avut-o pacienţii care au primit cea mai mare doză de medicament.

Naltrexona se administrează la început cu doza de 25 mg/zi, se creşte după o săptămână la 50 mg/zi. Se va face monitorizarea lunară a nivelului transaminazelor în primele 3 luni, apoi la 3 luni. Cele mai frecvente efecte adverse sunt: sedarea, greaţa, cefaleea, anxietatea. Contraindicaţii: insuficienţă hepatică, uz de opioide în prezent sau recent. Se va avea în vedere diminuarea efectelor adverse: oboseală (se ia doza la culcare); greaţă (se ia cu mâncare/antiacid).

Naltrexona forma injectabilă cu acţiune prelungită (aprobată de FDA, 2004) (XR-NTX): doza este de 380 mg/lună, poate creşte complianţa.

Efecte secundare ale Naltrexonei: gastrointestinale (crampe, dureri abdominale, greaţă, vomă), dureri musculare şi articulare. Au fost descrise efecte secundare psihiatrice (insomnie, anxietate, disforie, depresie, stare confuzională, iritabilitate, lasitudine) şi modificări enzimatice hepatice (creşterea nivelului enzimelor hepatice în primele luni de terapie), acestea din urmă contraindicând medicamentul la pacienţii cu suferinţă hepatică. La doze de 5 ori mai mari decât doza terapeutică Naltrexona poate deveni hepatotoxică. Mai rar s-au semnalat: nuanţa gălbuie a pielii şi sclerei, urini închise la culoare, dureri gingivale, *rash* cutanat.

Interacţiuni medicamentoase: antipsihoticele accentuează somnolenţa provocată de Naltrexonă, iar codeina scade eficienţa terapiei.

Acamprosatul

Introdus în terapia alcoolismului la sfârşitul anilor '80 ai secolului trecut, N-acetil-homotaurinatul de calciu (denumiri comerciale: Aotal, laboratoarele Meram, Franţa; Campral, lab. Lipha; nu este înregistrat în ţara noastră) intervine pe multiple site-uri în neurofiziologia alcoolismului. Astfel, efectul *naloxon-like*, de antagonizare a receptorilor opiacei, reduce activarea acestora de către *„falşii mediatori"* (tetrahidroizokinolone, tetrahidropapaveroline) produşi prin condensarea dopaminei cu acetaldehida. Acamprosatul normalizează, de asemenea, excitaţia glutamat-ergică

din timpul sevrajului şi din perioada iniţială a abstinenţei prin acţiunea inhibitorie asupra receptorilor N-metil-d-aspartat inducând diminuarea consumului de alcool şi, probabil, un efect anti-*craving* (Littleton, 1995). Acţiunea de agonist GABA (îndeosebi pe receptorii GABA B şi mai puţin A), fără să fie pe deplin clarificată, reduce de asemenea *craving*-ul.

Taurina, aminoacid structural al moleculei de Acamprosat, ar avea un efect stabilizator al membranei celulare, care suferă alterări variabile în diferitele stadii ale intoxicaţiei etanolice ca urmare a faptului că alcoolul afectează structura lipidică membranară, alterează direct proteinele membranare şi fluxul ionic transmembranar. Iniţial, alcoolul fluidifică membranele celulare, în faza de dezvoltare a toleranţei le rigidizează progresiv, până la dezvoltarea dependenţei, pentru ca în sevraj să devină hiperrigide, fapt atestat de creşterea raportului colesterol/fosfolipide. Taurina ar stabiliza transferul ionic transmembranar cu consecinţe asupra activării acetildehidrogenazei Ca-dependente. S-ar realiza astfel o diminuare a acetaldehidei, produs principal de metabolizare al alcoolului, mai toxic chiar decât acesta şi cu consecinţe multiple neurobiologice, dezavantajoase pentru organism (leziuni membranare ca cele enunţate deja, creşterea catecolaminelor, alterări proteice şi enzimatice plasmatice şi tisulare, creşterea radicalilor liberi, formarea pseudomediatorilor etc.) Aşadar, Acamprosatul pare să exercite acţiuni sinergice multiple cu semnificaţie pozitivă în planul efectelor clinice. Se acceptă în prezent ca relativ sigură pentru efectul clinic acţiunea GABA agonistă, ca şi faptul că în alcoolismul cronic ar avea loc un proces de *down-regulation* al receptorilor GABA inhibitori.

Numeroase studii dublu-orb sau/şi *placebo*-controlate de dată recentă vin să confirme eficienţa Acamprosatului. Lhuintre ş.a. (1985) găsesc 60% faţă de 32% abstinenţi pe durata studiului printre subiecţii trataţi cu Acamprosat, iar Sass ş.a. (1996) constată abstinenţa semnificativă pe durata de un an a tratamentului, cât şi timp de un an de *follow-up*, ca şi un număr mai scăzut de *drop-out*-uri la bolnavii trataţi. Whitworth ş.a. (1996) găsesc date asemănătoare pe un studiu cu 455 subiecţi randomizaţi cu *placebo*, 18% (faţă de doar 7% *placebo*) fiind abstinenţi la un an după întreruperea medicaţiei.

Tratamentul trebuie început imediat după stingerea simptomelor de sevraj, menţinut cel puţin un an şi să nu fie întrerupt dacă pacientul mai bea sau chiar dacă recade, pentru că nu potenţează alcoolul şi nici nu interacţionează cu acesta. Doza este de 2000 mg/zi. Este contraindicat în insuficienţa renală sau hepatică, sarcină şi alăptare. Profilul efectelor secundare este bun (rar diaree, greaţă, vomă, dureri abdominale, ocazional prurit, *rash* maculopapular sau reacţii cutanate de aspect bulos) şi nu are potenţial adictiv.

Combinaţia Acamprosat (666 mg de 3 ori/zi) + Naltrexonă (50 mg/zi sau 100 mg de 3 ori/săpt.) pare, după unele studii, mai eficientă decât fiecare în parte, fără efecte adverse cumulate.

Anticonvulsivantele *novel* sunt utilizate uneori, deşi FDA nu le-a aprobat încă indicaţia oficială în alcoolism. **Topiramatul** (Topamax) este un anticonvulsivant

cu acţiune GABA- şi glutamat-blocantă care, deşi nu a primit încă indicaţie oficială, s-a dovedit în unele studii a avea acţiune anti-*craving* în doză de 300 mg/zi. Poate fi folosit ca medicaţie adjuvantă.

Gabapentin are un mecanism diferit de al celorlalte anticonvulsivante, acţionând prin mecanism DA-ergic şi NA-ergic. Nu are interacţiuni medicamentoase cu alcoolul, ceea ce îl face convenabil în tratamentul de menţinere al alcoolicilor pentru că ar avea acţiune selectivă de reducere a riscului crizelor convulsive, a *craving*-lui, insomniei, neliniştii psiho-motorii (efect sedativ) şi anxietăţii. Este recomandat de unii şi în managementul medicamentos al sevrajului (400 mg × 3-4 / zi), deşi un studiu recent *placebo* controlat i-a infirmat eficienţa în această situaţie clinică. Alţi agenţi din aceeaşi clasă utilizaţi ocazional sunt **Vigabatrina, Lamotrigin, Tiagabin. Vigabatrina** (Sabril) creşte nivelul GABA cerebral (prin inhibiţia ireversibilă a gamma – aminobutirat transaminazei) şi a dat unele rezultate în tratamentul sevrajului. Sunt necesare însă studii controlate de confirmare.

MEDICAŢIA SEROTONINICĂ

Ondansetronul (Zofran), blocant selectiv al receptorului 5HT3 pare să scadă *craving*-ul, mai ales la alcoolici cu istoric recent (alcoolismul tip 2 Cloninger), la care se asociază polidependenţa şi tendinţa spre criminalitate. Într-un studiu a scăzut numărul zilelor de consum şi cantitatea de alcool consumată. Antagoniştii 5HT3 scad eliberarea DA, în consecinţă „consolidarea pozitivă" şi „recompensa" scad, de asemenea. Nu este aprobat de FDA pentru tratamentul alcoolismului. Recomandări de administrare: 4 mg/kg de 2 ori pe zi, adică o doză mai mică decât cea antiemetică (indicaţie acceptată de FDA pentru Ondansetron). Costul ridicat îi limitează mult utilizarea.

Alte medicaţii cu utilizare *off-label* în alcoolism, fără dovada unor studii pozitive *placebo* controlate replicate, sunt unele **ISRS** (Citalopram, Flouxetina, Fluvoxamina) şi **Buspirona**. Studii izolate susţin această recomandare, ca de exemplu cele care au constatat o ameliorare a consumului sub Fluoxetină sau sertralină la alcoolici de tip 1/A, în comparaţie cu *placebo*, sau o ameliorare sub Citalopram a unui lot de alcoolici cu consum moderat de alcool.

GABA-B agonistul **baclofen** (Lioresal) este metabolizat doar 15% prin ficat, fiind eliminat nemodificat prin rinichi. Studii preliminare au evidenţiat efect anti-*craving* şi eficienţă în prevenirea recăderilor. Lipsa de toxicitate hepatică îl recomandă chiar la marii băutori cu ciroză/complicaţii neurologice.

MEDICAŢIA AVERSIVĂ (DISULFIRAM)

Medicaţia aversivă (antidipsotropică) împiedică alcoolicul să bea prin facilitarea apariţiei unei reacţii fizice acute şi, consecutiv, psihologice, de disconfort şi rău la consumul de alcool. Această reacţie constă din senzaţie de căldură corporală

generalizată şi brutală, palpitaţii, tahicardie, ameţeală, cefalee, greaţă, senzaţie de vomă, hipotensiune, presiune toracică cu dispnee.

Două substanţe sunt utilizate, prima fiind cea mai cunoscută: disulfiram (Antalcool, Antabuse). Disulfiramul este considerat în opinia comună un medicament de temut, care „te poate omorî chiar dacă nu bei nimic" (Gallant, 1987), opinie surprinzător de identică în arii geografice şi culturale diferite (ştiut fiind că şi la noi dăinuie printre pacienţi aceeaşi prejudecată). Gallant (1987) nu a întâlnit într-o cazuistică de 20 000 de pacienţi, niciun caz letal în administrarea unică de disulfiram, chiar la cei care au băut concomitent. Sellers (1981) consideră lipsită de risc vital reacţia disulfiram/carbamid - alcool, dar Fuller (1988), în cazul probei de aversiune cu disulfiram însă, aminteşte de existenţa accidentală a unor decese.

Disulfiramul inhibă: aldehid-dehidrogenaza care catalizează oxidarea acetaldehidei, produsul cel mai important de metabolizare a alcoolului, în acetat; dopamin-B-hidroxilaza (inhibiţie relativ scăzută şi puţin specifică); - sistemul enzimatic microsomal hepatic.

Consecinţele în plan clinic sunt, respectiv: acumularea plasmatică de acetaldehidă care declanşează majoritatea simptomelor din cadrul reacţiei disulfiram-alcool; precipitarea psihotică a unei schizofrenii latente (la un schizofren care bea), ca şi o stare de hipersedare a pacientului, datorate inhibării dopamin-B-hidroxilazei; reducerea biotransformării altor droguri co-administrate, cu atingerea unor niveluri toxice chiar, ceea ce impune prudenţă la aceşti bolnavi. Inhibiţia dopamin-B-hidroxilazei este, de asemenea, responsabilă de unele dintre simptomele reacţiei disulfiram-etanol. Se mai amintesc în literatură unele reacţii similare (bufeuri, tahicardie, hipotensiune) la asocierea cu alcoolul a cefalosporinelor, a unor agenţi hipoglicemianţi sau a metronidazolului (care a fost recomandat în trecut ca medicaţie cu oarecare efect aversiv, dar este abandonat astăzi).

Indicaţii

Medicaţia aversivă nu constituie prin ea însăşi un tratament al alcoolismului, ci doar o metodă de a mări perioadele de abstinenţă sau de a preveni recidivele, metodă care nu poate deveni eficientă decât în cadrul unei strategii terapeutice mai largi.

Condiţia principală a creşterii eficienţei acestei metode este o bună selecţie a pacienţilor. Astfel, după studii recente multi-centru, disulfiramul este indicat la pacienţi de sex masculin, cu o situaţie socio-profesională şi familială relativ stabilă, care doresc abstinenţa şi acceptă o relaţie psiho-terapeutică regulată, nu au contraindicaţii somatice sau psihiatrice şi - chiar dacă au mai urmat anterior o cură - nu au o atitudine ambivalentă (în niciun caz de neîncredere) faţă de acest medicament. Fuller (1989) adaugă la aceste criterii vârsta ceva mai înaintată (ceea ce presupune o perioadă anterioară de alcoolizare considerabilă), iar alţi autori, un istoric de sevraje, o bună motivaţie (dovedită prin frecventarea grupurilor tip AA), abstinenţa în momentul intrării în cură şi absenţa unui tratament antidepresiv ante-

rior. Personalitatea de tip compulsiv a alcoolicului, sau alte situaţii de dublu diagnostic (anxietatea, tulburarea afectivă) ar fi, de asemenea, o indicaţie. Riscul de recădere prin impulsul de a bea ar scădea prin diminuarea asociaţiilor condiţionate între simptomele psihiatrice şi *craving*, intervenind - mai târziu - în evoluţia ciclului schimbării ca o inferenţă pozitivă constând în sentimentul „că poate controla alcoolul". În astfel de circumstanţe clinice unii recomandă chiar utilizarea intermitentă a disulfiramului. De altfel, Fuller (1989) consideră chiar o regulă generală să nu recomande disulfiramul în momentul iniţial al tratamentului alcoolicului, păstrându-l pentru momentul recăderii. Alcoolismul este însă o boală caracterizată prin recăderi, aşa încât majoritatea alcoolicilor ar putea deveni candidaţi la disulfiram.

Fuller (1986) insistă asupra integrării acestui agent terapeutic în terapia de prevenire a recăderii, numai astfel devenind un instrument util, care se adaptează bine în schema intervenţiilor psiho-sociale pentru că întăreşte disponibilitatea clientului de a se lăsa observat, de a participa la terapie, de a încerca să se convingă că nu mai trebuie să bea. Disulfiramul devine o resursă în plus opozabilă variatelor tentaţii/solicitări ale existenţei vulnerabile a alcoolicului: este şi un simbol al reţelei terapeutice care îl înconjoară şi pe care trebuie să o perceapă ca atare.

Salloum (2000) apreciază că, datorită profilului efectelor secundare şi potenţialelor interacţiuni medicamentoase, indicaţiile disulfiramului se limitează la bărbaţii dependenţi cu co-morbiditate depresivă în primul rând, dar şi anxioasă, patologia de control al impulsurilor sau co-morbidităţi somatice compatibile cu disulfiramul.

Contraindicaţii:

Vârsta tânără, sexul feminin (datele din literatură despre eficienţa disulfiramului la femei lipsesc), trăsături antisociale de personalitate, lipsa inserţiei familiale şi sociale, istoric scurt de alcoolizare, afecţiuni psihiatrice în antecedente (depresii, schizofrenie, stări psihotice, sindroame psiho-organice, mari tulburări de comportament, fugi, atitudine neîncrezătoare, ambivalenţă datorată unor eşecuri anterioare), afecţiuni somatice (cardio-vasculare, cerebro-vasculare, diabet, afecţiuni pulmonare grave, insuficienţă renală, epilepsie, polineuropatii, hepatopatii complicate cu hipertensiune portală), sarcină (efect teratogen).

Nu se administrează după vârsta de 60 de ani (pot exista afecţiuni cardio-vasculare nemanifeste clinic).

La pacienţii cu epilepsie simptomatică, disulfiramul (care poate scădea pragul convulsivant) se poate administra doar după îndepărtarea perioadei de sevraj, pentru că riscul recăderii devine mai important decât efectele secundare ale disulfiramului.

Antalcolul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii aflaţi în tratament cu Fenitoin, Cumarină, Clordiazepoxid, Diazepam, Imipramină, Desipramină întrucât poate creşte până la valori toxice nivelul lor plasmatic, prin interferarea biotransformării lor. Totuşi, dacă un agent anticoagulant este necesar şi disulfiramul este indicat, se poate

administra sub monitorizarea timpului de protrombină care devine cu atât mai necesară (cu scăderea sau chiar întreruperea disulfiramului dacă apar efectele toxice). La asocierea cu IMAO s-au raportat stări psihotice şi *delirium*. Antipsihoticele scad metabolizarea disulfiramului, crescând nivelul plasmatic al acestuia. Benzodiazepinele scad clearance-ul disulfiramului (excepţie: Oxazepam, Temazepam, Lorazepam), accentuându-i activitatea psihofarmacologică. Cafeina scade *clearance*-ul disulfiramului cu 30%, în vreme ce cocaina creşte de trei ori *clearance*-ul şi timpul de înjumătăţire cu 60%, modificând astfel semnificativ riscul de efecte cardio-vasculare. Izoniazida scade metabolizarea disulfiramului, asocierea între aceste medicamente provocând tulburări de comportament şi incoordonare motorie. Asocierea cu metronidazolul provoacă stări psihotice, ataxie sau sindrom confuzional, iar inhibitorii de protează (ritonavir) provoacă - prin asocierea cu disulfiramul - reacţii alcool-*like*.

Dacă starea clinică a bolnavului impune anxioliza se va administra Oxazepam (Seresta, Serax) a cărui metabolizare este prea puţin interferată de Antalcool.

Cât priveşte ciroza hepatică, s-au înregistrat câteva cazuri fatale sub disulfiram la pacienţi cirotici, dar era vorba de accidente anafilactice (Fuller, 1989) şi nu de insuficienţe supraacute hepatice precipitate de medicament. Autorul recomandă utilizarea disulfiramului dacă ciroza este compensată (fără semnele clasice de hipertensiune portală - splenomegalie, ascită, varice esofagiene) şi terapia promite să faciliteze abstinenţa.

În primele câteva săptămâni, disulfiramul produce supra-sedare şi se va evita la cei care lucrează în condiţii periculoase (zidari, zugravi etc.). Totuşi se poate indica, cu acordul pacientului administrarea pentru început în week-end şi la culcare, cu întreruperea ei la sculare, dacă pacientul constată sedarea excesiva.

PROTOCOL DE ADMINISTRARE A DISULFIRAMULUI

Disulfiramul nu se administreză oricum. Fuller (1989) sintetizează un „protocol" care cuprinde următoarele etape, ce urmăresc pe lângă corectitudinea indicaţiei şi a administrării propriu-zise, şi obiectivele generale, de suport psihologic şi învăţare a unui nou mod de viaţă. Aceste etape sunt:

a) Selecţia pacienţilor: odată stabilită indicaţia, medicul va informa pacientul despre riscurile şi beneficiile tratamentului cu disulfiram, solicitându-i în consecinţă un consimţământ informat. Acesta poate fi formulat în scris.

b) Descrierea reacţiei disulfiram-alcool înlocuieşte în prezent „proba la Antalcol". *Iminenţa sau apariţia virtuală a reacţiei este „mult mai terapeutică"* decât acţiunea însăşi a drogului în contact cu alcoolul (Gallant, 1994). Oricum, dacă se preferă o probă (sau mai multe) este bine să se ia câteva măsuri de precauţie (Fuller, 1989), ca de exemplu pregătirea unui tensiometru sau chiar a unui electrocardiograf mobil, a accesului rapid la o sursă de oxigen şi la medicaţie vasopresoare (pentru situaţiile rare când pot apărea reacţii hipotensive severe). Oricum, băutura alcoolică respectivă se va administra treptat, în doze fracţionate de 30-50 ml, la intervale

rezonabile pentru a putea urmări instalarea efectelor somatice şi neurovegetative. Descrierea cât mai plastică a reacţiei are cel puţin aceeaşi valoare terapeutică dacă relaţia cu pacientul este consolidată psihologic şi acesta este realmente motivat. Trebuie, de asemenea, să prevenim pacientul şi despre posibila apariţie a unor simptome abortate la simpla administrare de disulfiram, dacă aceasta are loc la puţine zile după încetarea consumului de alcool (pe unele prospecte de Antalcol se menţionează chiar un interval de două săptămâni, deşi practica ne arată absenţa acestei reacţii chiar la 1-2 zile de la ultimul pahar). Nu trebuie însă să-i inducem pacientului teama de tratament şi de posibila continuare concomitentă a consumului de alcool. În literatură se citează cazuri de sinucideri simultane cu „înţărcarea" forţată (care probabil că nu poate fi incriminată drept cauză directă, fiind mai curând vorba de co-morbiditate depresivă), iar în câteva cazuri s-a utilizat chiar disulfiramul ingerat cu alcool. Relaţia terapeutică pozitivă cu terapeutul este de departe mult mai importantă decât efectul aversiv al substanţei evidenţiat în cursul unei „probe la antalcool".

De altfel, nu întotdeauna proba de aversiune are loc, chiar după administrarea unei perioade suficiente de disulfiram, datorită unei reactivităţi particulare a pacientului, după cum la alţii reacţia este neaşteptat de spectaculoasă. Testul la Antalcol rămâne din toate aceste cauze facultativ, principalul dezavantaj al tratamentului de întreţinere cu disulfiram fiind nu continuarea consumului de alcool concomitent cu administrarea medicamentului, ci renunţarea prematură la a-l mai lua (Goodwin, 1992).

c) Discutarea beneficiilor şi riscurilor face parte din strategia adoptată de terapeut pentru a asigura caracterul mutual al deciziei de începere a tratamentului, ceea ce fortifică relaţia terapeutică şi complianţa la tratament. Dacă pacientul este căsătorit, la această discuţie va participa şi soţia care va prelua sarcina administrării cotidiene a tabletei de Antalcol. Se va valorifica în discuţie experienţa anterioară nefericită a pacientului, se vor aduce argumente pentru a fi motivat pentru tratament, pentru a-şi regăsi încrederea în capacitatea proprie de a demara schimbarea, de a recunoaşte că a continua să bea înseamnă acceptarea definitivă a eşecului, de a renunţa la atitudinea îndoielnică, ambivalenta faţă de terapie. *„Simplul act de a lua zilnic o pilulă conferă pacientului o barieră chimică protectoare"* (Fuller, 1989), această „pilulă" devenind simbolul unui obiect „bun", ce îl înlocuieşte pe cel „rău" (alcoolul), ceea ce poate comuta investiţia afectiv-emoţională a inconştientului pacientului într-o direcţie pozitivă, de consolidare a relaţiei terapeutice. Ritualul cotidian al luării „pilulei" devine simbolul acceptării, al supunerii conştiente, liber acceptate la un tratament, atât pentru pacient, cât şi pentru familie (Gallant, 1982). Soţia se simte securizată de garanţia că soţul nu va mai bea, anxietatea de aşteptare şi suspiciunile acesteia găsindu-şi astfel o rezolvare, ceea ce detensionează relaţia de cuplu. Disulfiramul devine astfel un fel de *„poliţă de asigurare"* mai mult decât o *„cârjă psihologică"* cum i s-a reproşat de unii autori, care afirmau că un alcoolic care nu poate atinge obiectivul abstinenţei fără niciun ajutor, nu o va face niciodată ajutat

de vreun medicament (Gallant, 1982). Mecanismul compulsiv al dependenţei este contracarat de angajarea pacientului în acest „contract" terapeutic care îl ajută să-şi canalizeze energia pentru respectarea promisiunilor faţă de terapeut, soţie, familie în loc să lupte cu tentaţia de a bea. Această discuţie despre riscuri, efecte secundare şi beneficii, nu trebuie să lase nimic neclarificat: toxicitatea lui nu este mai mare ca a băuturilor alcoolice, şi acest fapt trebuie subliniat ca un contraargument de bun simţ, la tentativa pacientului de a se eschiva de la tratament; somnolenţa este incompatibilă cu acţiunile manuale complexe sau şofatul, dar poate fi eludată prin recomandarea de a lua tableta de disulfiram la culcare. Iniţierea curei va fi un pretext pentru modularea propriei identităţi a pacientului, ca şi a relaţiilor lui cu ceilalţi, o regulă generală fiind dificil de stabilit. De exemplu, dacă cuplul marital al pacientului este conflictual, administrarea tabletei de către soţie nu e indicată şi vom acorda credit pacientului, care o va lua singur (controlul auto-administrării poate fi făcut prin determinarea urinară a dietilaminei, metabolit al disulfiramului).

d) Decizia de auto-administrare/administrare supervizată va ţine cont de motivaţia reală a pacientului, stabilitatea sa familială şi complianţa terapeutică. Dacă auto-administrarea se dovedeşte ineficientă, se negociază cu pacientul supervizarea administrării de către un component al echipei terapeutice, care va adopta o atitudine mai neutră, dar vom motiva schimbarea într-un mod rezonabil, de obicei cu un argument medical (Fuller, 1989). Se poate căuta o altă persoană pozitiv-investită de pacient, din familie sau anturaj, ceea ce însă e mai greu de rezolvat în practică. De aceea, soluţia ideală rămâne cooperarea soţiei, care administrează matinal tableta, consolidând şi în acest fel un al treilea pol al relaţiei terapeutice. Dacă pacientul este compliant la tratament se poate alege şi soluţia administrării chiar la 3-4 zile cu ocazia vizitei la/de către unul dintre terapeuţi (sau de soţie) având în vedere că disulfiramul are o perioadă de remanenţă în organism de 3-5 zile (Goodwin, 1992). Deşi unele studii au arătat eficienţa mai bună a administrării super-vizate, auto-administrarea este mai promiţătoare pentru restructurarea personalităţii pacientului, care nu mai este redus la rolul unui copil (Fuller, 1989). Mulţi autori recomandă totuşi, atunci când este posibil, administrarea de către soţie, ceea ce subliniază în ochii pacientului ataşamentul camaraderesc al acesteia în cadrul unui demers bipolar cu scop comun.

Dozajul cotidian acceptat este de 250 mg, durata - până la un an. Efectul urmărit fiind unul psihologic, aşa cum acceptă toţi autorii, răspunsul dependent de doză ar trebui să nu mai intereseze. Totuşi, pacientul trebuie să ştie că poate avea o reacţie neplăcută dacă bea, unii autori recomandând opţional testul la alcool, ceea ce face ca doza să devină - în aceste cazuri - un obiectiv al psihiatrului. Unii recomandă ca, dacă nu se obţine nici un răspuns să se crească pentru câteva zile la 500 mg/zi, alţii, să se înceapă cu această doză, timp de câteva zile, scăzându-se apoi la 250 sau 125 mg/zi, pentru ca - în fine - alţii să recomande că se poate administra şi intermitent, la 3-4 zile, dat fiind timpul lung de înjumătăţire, evident cu condiţia ca pacientul să fie informat.

Schuckit (2000) neagă orice valoare de condiţionare aversivă a disulfiramului dată fiind perioada de circa 30 minute a reacţiei disulfiram-alcool, reacţie care – în plus – este cu totul impredictibilă. Aşa stând lucrurile, magnitudinea dozei pare să conteze în măsura în care ea poate să determine un oarecare disconfort fizic pacientului, care să poată fi valorificat psihoterapic ulterior şi – evident – în măsura în care putem fi siguri că nu va genera nici unul din efectele adverse sau secundare. La pacienţii la care există o asociere morbidă cu schizofrenia şi la care terapeutul apreciază că introducerea disulfiramului ar fi benefică, se va administra o jumătate sau chiar un sfert din această doză, la care se va asocia eventual un neuroleptic pentru acţiunea blocantă dopaminică.

Schuckit recomandă renunţarea la utilizarea lui în capitolul pe care îl redactează în ultima ediţie a Enciclopediei americane de psihiatrie, din 2009. La noi în ţară mai este recomandat doar sporadic.

Prevenirea recăderilor

Recăderea apare într-un context cauzal psihologic (stres, amorsarea *craving*-ului prin stimuli asociaţi *pattern*-ului de consum al pacientului, ca de ex. participarea la o petrecere, întâlnirea cu „prietenii de pahar", expunerea la contacul vizual cu băutura preferată etc.). Asistarea problematicii cognitive, afective, comportamentale a pacientului, pentru 6-12 luni post-detox cu profesionişti este regula. Grupurile de suport tip AA sunt de un real folos, fiind în prezent una din resursele reabilitării utilizate de psihiatri.

Componentele strategiilor de reabilitare:

- Evaluarea situaţiilor specifice de risc crescut.
- Managenentul/*coping* al situaţiilor de risc pentru recăderi.
- Dezvoltarea sistemelor de suport (familie, AA, consiliere, asistenţă socială, terapie familială).
- Schimbarea stilului de viaţă:
  - organizarea timpului liber (porneşte de la premisa alcoolicului: „consumul este totul pentru mine, ţine loc de *hobby*, de ocupaţie cotidiană, restul e plictis"), una din soluţii fiind suportul AA, ca ocupaţie-substitut;
  - adaptarea sistemelor adecvate de sprijin psihologic, social (prieteni, abandonarea vechilor prieteni utilizatori, alternative de sprijin-AA ş.a.)
  - dezvoltarea abilităţilor de comunicare şi sociale (la adolescenţi adicţia stopează evoluţia psihologică, iar substanţa/alcoolul „rezolvă" inadaptarea şi anxietatea secundară acesteia);
  - dezvoltarea abilităţilor, preocupărilor de auto-îngrijire (lipsa de igienă poate fi factor suplimentar de rejet, sursă de emoţii negative şi recădere);

- sprijin educaţional, vocaţional (schimbarea şcolii, locului de muncă unde pacientul este etichetat alcoolic poate îndepărta riscul recăderii);
- planificare financiară (de la finanţarea consumului la cea a nevoilor zilnice într-o existenţă sobră, fără alcool, evitarea emoţiilor negative din această sursă);
- dezvoltarea capacităţilor de relaţionare cu persoane sobre (pentru că nu mai au capacitatea de a lua decizii logice în situaţii intens emoţionale, se comportă ca nişte adolescenţi infatuaţi, iar eşecul de relaţionare, care nu întârzie să apară, duce la recădere);
- echilibrarea, armonizarea existenţei;
- pacientul este suprasolicitat în efortul său de menţinere a abstinenţei;
- dacă îi listăm de la început tot ce trebuie să schimbe se poate simţi frustrat, dacă îi arătăm unui fost adict sobru că recăderea este o certitudine îl descurajăm;
- tactica cea mai bună este stabilirea priorităţilor, rezolvarea progresivă a obiectivelor; dacă pacientul percepe o discrepanţă mare între „ar trebui" vs „aş vrea" va fi la risc de recădere;
- chiar dacă se poate face uşor o listă de „ar trebui" de către profesionişti şi chiar de către pacient, obiectivele nu vor ignora motivaţia reală, din acel moment, a pacientului, pentru că el va participa numai dacă va fi atras de acele obiective;
- chiar pacienţii aparent motivaţi, cooperanţi, care doresc recuperarea anilor pierduţi, vor parcurge alţi ani până să câştige sobrietatea.

Bibliografie

Ades J. – Les conduites alcooliques, *Enciclopedie Medico–Chirurgicale*, 37398 A10, Paris, 1984.

Babor T., Del Boca F. K. (eds.) – *Treatment matching in alcoholism*, Cambridge Univ. Press, 2003.

Babor T., Hernandez-Avila C. A., Ungemack J. A. – Substance abuse: alcohol use disorders. În: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M. B., May M. (eds.) *Psychiatry*, vol. I, ed.a III-a, Wiley-Blackwell, 2008, 979-999.

Edwards G., Gross M.M., Keller M., Moser J. – Alcool-related problems in the disability perspective, *J. of Studies on Alcohol*, 1976, 37, 1360-1382.

Edwards G., Gross M.M., Keller M., Moser J., Room J. – Alcohol Related Disabilities. *WHO Offset Publ.*, 32, Geneva, WHO, 1977.

Edwards G., Marshall E.J., Cook C.C.H. – *The treatment of drinking problems – a guide for the helping professions*, ed a III-a, Cambridge Univ. Press, 1997.

Epstein E.E. – Classification of alcohol-related problems and dependence. În : Heather N., Peters T.J., Stockwell T. (eds): *International Handbook of Alcohol Dependence and Problems*, Wiley, 2001, pp. 47 – 71.

Goodwin D.W. – Alcoholism and Alcoholic Psychoses. În : Kaplan H.I, Sadock M.D. (eds) – *Comprehensive Textbook of Psychiatry/IV*, vol. I, Williams and Wilkins, Baltimore, 1985, pp.1016 – 1025.

Hellander A., Tabakoff B.– WHO/ISBRA Study Center. Biochemical markers of alcohol use and abuse: experiences from the pilot study of the WHO/ISBRA collaborative project on state and trait markers of alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 1997, 32, 2, 133-144.

Hill S. – Etiology. În: Langebucher J., Nathan P., McCrady B.S., Frankenstein W. (eds.) – *Ann Rev of the Addiction*, Elsevier Sc. Inc., Tarrytown, New York, 1994.

*** ICD – 10. *Clasificarea tulburărilor mentale şi de comportament. Simptomatologie şi diagnostic clinic. OMS*. Traducere M. Dehelean, M. Ienciu, O. Nicoară. Edit. ALL Educaţional, Bucureşti, 1998.

Javors M.A., Bean P., King T.A., Anton R.F. – Biochemical markers for alcool consumption. În: Johnson B., Ruiz P., Galanter M. - *Handbook of clinical alcoholism treatment.* Lippincott Williams and Wilkins, 2003, 62 – 79.

Johnson B., Ruiz P., Galanter M. – *Handbook of clinical alcoholism treatment,* Lippincott Williams and Wilkins, 2003.

Kranzler H.R., Babor T.F., Lauerman R.J. – Problems associated with average alcohol consumption and frequency of intoxication in a medical population. *Alcoholism: Clinical and Experimental Res.* 1990, 119-126.

Mihăilescu R. – Relaţia om-alcool-societate. În : Prelipceanu D., Mihăilescu R., Teodorescu R. (ed.) *Tratat de Sănătate Mintală*, vol. I, Edit. Enciclopedică, Bucureşti, 2000, pp. 347-374.

Mihăilescu R., Prelipceanu D. – Non A non B variants in the binary typology of alcoholics, *Addictive Dis and Their Treatment.* 2005, 4, 4, 134-139.

De Millas W., Ganzer F., Kuhn S., Haasen C. – Oxazepam versus Clomethiazol in Alcohol Withdrawal Treatment. *Eur. Addict Res.* 2010,16,179-184.

Prelipceanu D. (ed) – *Ghid de tratament în abuzul de substanţe psiho-active, European Council – Pompidou Group,* ed. a II – a, Infomedica, Bucureşti, 2002.

Prelipceanu D. – Alcoolism, generalităţi. În: Gorgos C. (ed.) – *Dicţionar Enciclopedic de Psihiatrie,* vol.I, Edit. Medicală, Bucureşti, 1987.

Prelipceanu D. – Alternativa psihofarmacologică în prevenirea recăderilor în alcoolism. *Rev. Rom. Psihiatrie.* 2001, III, 3 – 4, 184 -190.

Predescu V., Prelipceanu D. – *Aspecte ale conceptului de alcoolism privit în actualitatea sa clinico-terapeutică şi psiho-socială*, referat general, la A XV-a Consfătuire de Psihiatrie cu tema „Actualităţi în psihopatologie şi terapeutică: Alcoolismul", Bucureşti, 30 iunie-1 iulie 1989.

Rusu V., Brănişteanu D. D. – *Biomembrane şi patologie.* vol. I, Edit. Medicală, Bucureşti, 1988.

Sigvardsson S., Bohman M., Cloninger C.R. - Replication of Stockholm adoption study of alcoholism. *Arch. Gen. Psychiatry,* 1996, 53, 681-687.

Schuckit M. – Genetic and clinical implications of alcoholism and affective disorders, *Amer. J. Psychiatry,* 1986, 143, 140-147.

Schuckit M.A., Tipp J.E., Bergman M. et al. – Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2.945 alcoholics. *Amer. J. Psychiatry,* 1997, 154, 949-957.

Schuckit M.A. – Alcohol and depression: A clinical perspective. *Acta Psych. Scand.,* 1994, 377, 28-32.

Schuckit M.A. – *Drug and Alcohol Abuse, a clinical guide to diagnosis and treatment,* Kluwer Acad./Plenum Publ., New York., 2000.

Schuckit M.A. – Alcohol – related disorders. În: Sadock B.J, Sadock V.A, Ruiz P. (eds.), *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psihiatry,* ed. a IX-a, vol.I, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, 2009, 1268-1288.

Satel S.L, Kosten T.R, Schuckit M.A, Fischman M.W. – Should protacted withdrawal from drugs be included in DSM – IV, *Amer. J. Psychiatry,* 1993, 150, 695-704.

Voicu V. – Dependenţa la substanţe psihoactive. Concept biologic. Bazele psiho-farmacologice şi toxicologice. În: Prelipceanu D., Voicu V. (eds.) – *Abuzul şi dependenţa de substanţe psihoactive,* Infomedica, Bucureşti, 2004, 11-50.

Volpicelli J.R., Rhines K.C., Rhines J.S. et al – Naltrexone and alcohol dependence: role of subject compliance, *Arch.Gen. Psychiatry,* 1997, 54, 737-742.

Volpicelli J.R, Watson N.T, King A.C, Sherman C.E. et al – Naltrexone-induce alterations in human ethanol intoxication, *Amer. J. Psychiatry,* 1995 152, 613-615.

Vraşti R. – *Alcoolismul. Detecţie, diagnostic şi evaluare,* Edit. Timpolis, Timişoara, 2001.

Umhau J.C., Momenan R., Schwandt M. et al – Effect of acamprosate on magnetic resonance spectroscopy mesearues of central glutamate in detoxificated alcoohol-dependent individuals, *Arch. Gen. Psychiat.*, 2010, 67 (10), 1069-1077.

ALTE TULBURĂRI ADICTIVE

Diferitele clase de droguri provoacă simptome psihiatrice diferite (tabelul V), pentru fiecare clasă de droguri descriindu-se mai multe sindroame psihiatrice (tabelul VI). Tulburările psihice provocate de droguri trebuie luate în consideraţie în orice algoritm de diagnostic diferenţial.

TABELUL V

Urgenţe consecutive consumului de droguri

Amfetamine	Hipertensiune, risc de violenţă
Canabis	Ideaţie paranoidă
Cocaină	Agitaţie, ideaţie paranoidă, tahiaritmii, infarct miocardic
Halucinogene	Halucinaţii, tulburare delirantă sau dispoziţională, tahicardie
Sedative	Status epilepticus, sindrom similar delirium tremens
Inhalante	Euforie, impulsivitate, aritmii cardiace, depresie respiratorie, stupor
Opioide	Euforie, letargie, somnolenţă

Unul din factorii care complică evaluarea este reprezentat de distorsiunile (minimalizarea) în raportările pacienţilor referitoare la cantitatea şi tipul de droguri utilizate.

TABELUL VI

Tulburări psihiatrice legate de abuzul de substanţe

	Intoxicaţie	Sevraj	Stare confuzională (în intoxicaţie)	Stare confuzională (în sevraj)	Tulburări de dispoziţie	Tulburare delirantă	Sindrom amnestic
Amfetamine	+	+		+			
Canabis	+					+	
Cocaină	+	+	+			+	
Halucinogene	+				+	+	
Inhalante	+						
Fenciclidină	+		+		+	+	
Sedative	+	+		+			
Opioide	+	+					+

La primul contact cu un pacient la care suspectăm abuz de droguri se evaluează iniţial semnele vitale, nivelul conştienţei (vigil, stuporos, fluctuant), se observă dimensiunile şi reactivitatea pupilelor, precum şi prezenţa nistagmusului şi a tulburărilor de mers (tabelul VII).

TABELUL VII

Semne clinice la examenul iniţial

	TA	Pupile	Tremor	Febră	Puls	Respiraţie
Intoxicaţia cu amfetamine	HTA	Midriază	Da	Da	Tahicardie	Tahipnee
Intoxicaţia cu canabis					Tahicardie	
Intoxicaţia cu cocaină	HTA	Midriază	Da		Tahiaritme	
Intoxicaţia cu halucinogene		Midriază			Tahicardie	
Intoxicaţia cu fenciclidină		Nistagmus rotator		Da	Tahicardie	
Intoxicaţia cu inhalante		Nistagmus				
Intoxicaţia cu opioide		Mioză				
Sevrajul la opioide		Midriază		Da		
Intoxicaţia cu sedative		Reactivitate diminuată				Depresie respiratorie
Sevrajul la sedative			Da	Da	Tahicardie	

Tulburări ale uzului de sedative, hipnotice şi anxiolitice

Această categorie include substanţe cu structuri chimice diferite: barbiturice (de exemplu, secobarbital - Seconal, pentobarbital - Nembutal, amobarbital - Amytal), hipnotice cu structură chimică barbituric-*like* (gluthetimid - Doriden, methaqualon - Quaalude), derivate de carbamaţi (meprobamat – Miltown, Equanil), benzodiazepine.

Un efect advers important al acestor compuşi este riscul de a induce toleranţa şi dependenţa. Barbituricele au fost abandonate în tratamentul psihiatric datorită acestui efect advers, precum şi al altora (supradoze letale, senzaţia de mahmureală, toleranţa încrucişată cu alcoolul).

În literatura dedicată dependenţelor psihofarmacologice termenul de drog are două accepţiuni diferite. Prima îl defineşte ca „orice substanţă, alta decât cele alimentare, care prin natura sa chimică influenţează structura şi funcţiile organismelor vii" (*Comisia Naţională pentru Marijuana şi Abuz de Droguri, Washington, 1973*). O a doua opţiune defineşte „drogul recreativ" ca „drog care alterează dispoziţia şi este ingerat, inhalat sau injectat pentru scopul primar de a obţine relaxare, destindere, senzaţii noi sau alte stări plăcute, rezultate din modificarea stării psihice a celui care îl utilizează" (*Random House Dictionary, 1987*). Din multitudinea de substanţe psihoactive care, virtualmente, pot deveni „droguri recreative", benzodiazepinele (BDZ) se detaşează ca cele mai redutabile. Există dovezi că pasajul BDZ din categoria largă a „drogurilor-medicament" în aceea a drogurilor cu risc adictiv, cu

alte cuvinte, că apariţia dependenţei la cei cărora li s-au prescris iniţial benzodiazepine în scop terapeutic este consecinţa prescrierii inadecvate a acestuia chiar de către medici (Sellers, 1993). Incidenţa utilizării non-medicale a BDZ este foarte scăzută în raport cu utilizarea legitimă medicală, care este extrem de răspândită. Dependenţa de BDZ constituie doar o mică fracţiune în cadrul problemei generale a uzului fără prescripţie (Sellers, 1993; Busto, 1996; Marks, 1978). Este însă tot atât de adevărat că această dependenţă apare cu precădere printre cei care abuzează/sunt deja dependenţi şi de alte substanţe psihoactive. Pe de altă parte, pacienţii cu dependenţă la alcool sau la alte droguri au o comorbiditate anxioasă care necesită farmacoterapie adecvată şi eficientă, pentru care ei pot primi o prescripţie cu o BDZ, pe care ulterior încep să o utilizeze ca drog „recreativ". În concluzie, la astfel de pacienţi precauţia trebuie să prevaleze faţă de prohibiţia prescrierii anxioliticelor. Oricum, chiar dacă incidenţa utilizării non-medicale a BDZ este destul de redusă comparativ cu utilizarea lor legitimă, medicală, care este extrem de răspândită, problema dependenţei şi riscul dependenţei la BDZ rămâne de primă importanţă în practica psihiatrică, de spital şi ambulatorie, ca şi aceea a tratamentului ei adecvat. Sunt autori care, în acest context, recomandă o anumită abţinere de la prescrierea BDZ, aducând ca argument suplimentar, existenţa alternativei psihoterapiei ca un mijloc de intervenţie mult mai important în cuparea anxietăţii (Sussman, 1993), afirmaţie valabilă – după părerea noastră – în anumite limite, pe care doar un psihiatru experimentat le poate stabili. Acelaşi autor recunoaşte însă că „frica de dependenţă şi abuz a fost alimentată şi întreţinută de media în neobosita căutare a senzaţionalului" (*ibid.* p. 44). În acest sens, mai multe studii au arătat (Romach şi colab. 1995) că, departe de a prescrie în exces BDZ, există o tendinţă în rîndul psihiatrilor de a nu le administra chiar şi în cazuri în care acestea ar fi indicate, tocmai din teama de a nu „crea" dependenţa. De altfel, acest gen de inducţie a presei s-a extins şi asupra altor agenţi psihofarmacologici cum sunt antipsihoticele sau antidepresivele (Hallstrom, 1997).

Dependenţa la doze terapeutice apare chiar atunci când acestea rămân moderate şi de obicei nu se însoţeşte de tendinţa pacientului de a le creşte. Această formă de dependenţă nu se manifestă pe parcursul administrării, ci cu ocazia primelor tentative de a reduce dozele sau de a întrerupe (discontinua) anxioliticul, mai ales după administrări îndelungate (peste 6-8 săptămâni). În principal apare la BDZ cu timp de înjumătăţire scurt sau intermediar (cum ar fi alprazolamul), dar a fost descrisă şi la cele cu timp de înjumătăţire lung (diazepamul). Această dependenţă la doze terapeutice este frecvent cauza continuării nejustificate a administrării pe o perioadă îndelungată a anxioliticului, ca o consecinţă a disconfortului pacientului produs în perioada de terminare a terapiei.

Orice evenimente clinice noi din perioada post-terapeutică (sau care reprezintă o înrăutăţire în comparaţie cu perioada terapeutică propriu-zisă) reprezintă semne ale sindromului de discontinuare (Marks, 1978; Pies, 1998) şi anunţă posibilitatea sindromului de sevraj, *rebound*-ului (recurenţa simptomelor iniţiale după

întreruperea farmacoterapiei) sau recăderii (apariţia simptomelor de anxietate la săptămâni/luni după sindromul de sevraj).

Sindromul de sevraj apare la 1-2 zile (în cazul BDZ cu t 1/2 scurt) sau până la 5-10 zile (în cazul BDZ cu t 1/2 lung) după discontinuarea bruscă şi prezintă următoarele simptome psihice şi somatice (neuro-vegetative): insomnie, agitaţie, iritabilitate, tulburări de concentrare, tulburări perceptuale (creşterea acuităţii tactile, vizuale, olfactive, auditive), disforie, tinnitus, transpiraţii, mai rar complicându-se cu *delirium*, crize GM, chiar stări psihotice confuzionale tranzitorii.

Rebound-ul nu trebuie confundat cu sevrajul: este consecinţa instalării toleranţei la pacienţi care de obicei au luat BDZ în scop terapeutic (şi nu „recreaţional"), apare la ore-zile după oprirea bruscă a administrării BDZ şi se manifestă prin reapariţia simptomelor iniţiale, pentru care s-a făcut prescripţia medicală a BDZ respective, intensitatea acestor simptome de anxietate putând fi chiar mai mare decât cele iniţiale. Apariţia fenomenului de *rebound* nu conduce la concluzia că pacientul ar fi dependent de BDZ respectivă întrucât acest fenomen nu constă într-un nou sindrom (cum este sindromul de sevraj), expresie clinică a unei noi stări subiacente fiziologice, de neuroadaptare la un agent farmacologic (în cazul nostru o BDZ). Putem spune, cel mult, că pacientul respectiv este dependent de tratament (şi nu de BDZ respectivă în sine), în sensul nevoii de tratament şi nu al nevoii de substanţa respectivă pentru a înlătura simptomele neplăcute de sevraj (disforia, insomnia etc.), aşa cum este cazul când se instalează dependenţa. O circumstanţă des întâlnită, care poate conduce la instalarea dependenţei la BDZ, este tratarea insomniei cu BDZ cu T1/2 scurtă. Acestea se recomandă întrucât, de regulă, nu se asociază cu efectul neplăcut de somnolenţă sau dificultăţi cognitive matinale. Apariţia toleranţei, după o administrare mai îndelungată (săptămâni) poate duce însă la dispariţia efectului, ceea ce poate determina pacientul să crească dozele şi să pornească pe calea riscantă a inducerii treptate a dependenţei. Pentru evitarea acestui pericol nu se prescrie BDZ respectivă decât pentru perioade de cel mult 10 zile, urmate de pauze terapeutice (zile-săptămâni). Dacă pacientul manifestă tendinţe evidente adictive se înlocuieşte BDZ cu un hipnotic non-benzodiazepinic (zolpidem, zopiclon) sau trazodon.

Apariţia sindromului de sevraj depinde de:

- perioada administrării (riscul de sevraj este direct proporţional cu durata administrării);
- doză (cu cât doza este mai mare, cu atât este mai mare probabilitatea de sevraj);
- modul de scădere a dozei;
- timpul de înjumătăţire.

Astfel, oprirea bruscă a BDZ cu timp de înjumătăţire scurt este urmată mai frecvent de simptome severe de sevraj. Incidenţa acestora este controversată, dar unele simptome izolate au fost descrise la aproximativ 50% din pacienţii trataţi cu BDZ cu t 1/2 scurtă.

Un alt element important de subliniat în cazul tratamentului cu BDZ este anxietatea inter-doze. Aceasta a fost descrisă la triazolam, alprazolam, lorazepam şi se manifestă prin *„clock-watching"*, creşterea bruscă şi severă a anxietăţii şi *craving.* Cauzele principale ale acestui fenomen sunt lipsa eficacităţii, administrarea de doze prea mici sau omiterea unei doze. Anxietatea inter-doze este una din cauzele automedicaţiei suplimentare necontrolate sau a solicitării de creştere a dozelor din partea pacientului. Soluţii pentru cuparea acesteia ar fi scurtarea intervalului între doze, aprecierea de către medic a oportunităţii dozelor, schimbarea eventuală cu o BDZ cu timp de înjumătăţire mai lung (diazepam, clordiazepoxid, clorazepat). Cele mai implicate sunt benzodiazepinele (BDZ) cu t 1/2 scurt sau intermediar (triazolam sau, respectiv, alprazolam). Acest tip de dependenţă la doze terapeutice devine destul de frecvent cauza continuării nejustificate a tratamentului. Un alt mod de apariţie a abuzului/dependenţei de benzodiazepine este utilizarea, încă de la început, în scop „recreaţional".

INTOXICAŢIE ACUTĂ DATORITĂ UTILIZĂRII DE SEDATIVE SAU HIPNOTICE (ICD - 10)

A. Criteriile generale de intoxicaţie acută trebuie să fie îndeplinite.

B. Există comportamente disfuncţionale, dovedite de cel puţin una dintre următoarele:

1. euforie sau dezinhibiţie;
2. apatie şi sedare;
3. agresiune sau abuzivitate;
4. labilitatea dispoziţiei;
5. tulburări de atenţie;
6. amnezia anterogradă;
7. afectarea performanţelor psihomotorii;
8. interferenţa cu funcţionare cu caracter personal.

C. Cel puţin unul dintre următoarele semne trebuie să fie prezente:

1. mers instabil;
2. dificultate de a sta în picioare;
3. vorbire neclară (pronunţie neclară a cuvintelor);
4. alterarea conştienţei (ex.: stupor, comă);
5. nistagmus;
6. leziuni cutanate eritematoase sau vezicule.

Când este severă, intoxicaţia acută cu sedative sau droguri hipnotice poate fi însoţită de hipotensiune arterială, hipotermie şi inhibiţia reflexului de vomă.

Perioada maximă de detecţie pentru testarea urinară la droguri:

- **Barbiturice:**
  - cu timp de înjumătăţire scurt – 24 de ore;
  - cu timp intermediar de înjumătăţire – 48-72 de ore;
  - cu timp lung de înjumătăţire – 7 zile şi chiar mai mult.
- **Benzodiazepine**, după trei zile de administrare a dozei terapeutice:
  - t 1/2 foarte scurt (2 ore, de exemplu, Midazolam) – 12 ore;
  - t 1/2 scurt (2-6 ore, de exemplu, Triazolam) – 24 de ore;
  - t 1/2 intermediar (6-24 de ore, de exemplu, Temazepam/Clordiazepoxid) - 40-80 de ore;
  - t 1/2 lung (24 de ore, de exemplu, diazepam, Nitrazepam) – 80 de ore - până la 7 zile.

Supradozajul cu hipnotice sau sedative este urmat de vorbire neinteligibilă, tulburări de iniţiativă, depresie respiratorie, mers inconstant şi, dacă este mai profundă, de stupoare, colaps, comă şi deces. Supradoza cu BDZ poate provoca moartea numai dacă sunt administrate concomitent cu alcool sau alte deprimante SNC, chiar şi în doze mari sau dacă acestea sunt date i.v. rapid. Flumazenilul (Romazicon), un antagonist specific benzodiazepinic, are ca efect blocarea situsururile receptorilor GABA benzodiazepinici şi este prima intervenţie de urgenţă care urmează să fie făcută, într-un serviciu medical de urgenţă, în caz de supradozaj benzodiazepinic. Flumazenil va fi administrat i.v., 0,2 mg, urmat de 0,3 mg în 30 de secunde şi a altă doză de 0,5 mg la fiecare minut, timp de până la şase doze (Rastegar, Fingerhood, 2005; Schuckit, 2000). În cazul persoanelor dependente de BDZ, flumazenil poate să determine apariţia simptomelor de sevraj.

Criteriile de sevraj la sedative şi hipnotice (ICD - 10)

A. Criteriile generale de sevraj trebuie să fie îndeplinite.
B. Oricare trei dintre următoarele semne trebuie să fie prezente:
   1. tremur al limbii, pleoapelor, sau la întins mâinile;
   2. greaţă şi vomă;
   3. tahicardie;
   4. hipotensiune posturală;
   5. agitaţie psihomotorie;
   6. cefalee;
   7. insomnie;
   8. stare generală de rău sau de slăbiciune;
   9. halucinaţii vizuale, tactile sau auditive tranzitorii;
   10. ideaţie paranoidă;
   11. convulsii tip *grand mal.*

În cazul în care *delirium*-ul este prezent, diagnosticul trebuie să fie de sevraj la sedative sau hipnotice complicat cu *delirium*.

Semnele precoce de sevraj la barbiturice după uzul terapeutic este destul de frecvent: - aprehensiune, slăbiciune musculară, tremor, anorexie, hipotensiune arterială ortostatică, lombalgie mioclonică.

Apariţia sindromului de sevraj după utilizarea terapeutică este frecvent în cazul în care:

- perioada de utilizare este destul de lungă (luni de zile);
- dozele sunt suficient de mari;
- întreruperea tratamentului este foarte abruptă;
- timpul de înjumătăţire al agentului hipnotic/anxiolitic este prea scurt.

TABELUL VIII

BENZODIAZEPINE UZUALE – caracteristici farmacologice (Stoudemire, 1993)

Semi-viaţă scurtă

Produs	Ruta primară de biotransformare	Timp de eliminare (semi-viaţa)	Debutul acţiunii max. (ore)	Metaboliţi activi
Triazolam (Halcion)	Oxidare	3-5 ore	0,5-2 ore	NU
Midazolam (Dormicum)	Oxidare	2-4 ore	0,5-1 min i.v. (inducţie anestezie)	DA (1-OH metil midazolam)

Semi-viaţă intermediară

Produs	Ruta primară de biotransformare	Timp de eliminare (semi-viaţa)	Debutul acţiunii max. (ore)	Metaboliţi activi
Alprazolam (Helex)	oxidare	12-15 ore	1,5 ore	NU
Lorazepam (Ativan)	conjugare	10-20 ore	1,3 ore	NU
Oxazepam (Serax)	conjugare	8-12 ore	3 ore	NU

Semi-viaţă scurtă

Produs	Ruta primară de biotransformare	Timp de eliminare (semi-viaţa)	Debutul acţiunii max. (ore)	Metaboliţi activi
Diazepam (Valium)	oxidare	36-200 ore	1,3 ore	DA
Clordiazepoxid (Librium)	oxidare	30-90 ore	2 ore	DA
Clonazepam (Rivotril)	oxidare	15-18 ore	1,5 ore	NU
Nitrazepam (Mogadon)	oxidare	15-48 ore	0,5 ore	NU

➢ Debutul acţiunii maxime după administrarea orală variază, însă, de la pacient la pacient.

➢ Include efectele metaboliţilor cu acţiune lentă (cel mai frecvent desmetil-diazepam). Timpul de eliminare T 1/2 variază cu vârsta şi funcţia hepatică, vârstnicii având de regulă T 1/2 prelungit.

Tratament

Intervenţia iniţială pentru o intoxicaţie acută severă trebuie să se facă într-un serviciu medical de urgenţă (administrarea repetată de cărbune activat, suport hemodinamic şi respirator, corecţia de temperatură şi dezechilibre electrolitice, monitorizarea complicaţiilor pulmonare ca de exemplu edem pulmonar).

Detoxificarea începe cu o strategie de descreştere uşoară a dozelor de medicamente la care este prezentă dependenţa. În cazul unei dependenţe la un barbituric la un pacient compliant, care doreşte să fie tratat în cadrul unui staţionar, al doilea pas este de substituţie cu fenobarbital, un barbituric cu acţiune lungă (t 1/2 = 80-100 de ore), cu un nivel plasmatic stabil între doze. Pentru a aproxima doza de stabilizare pe fenobarbital, vom face anamneza pacientului pentru a afla antecedentele de consum de droguri în cursul unui interval de o lună înainte de tratament. Se poate administra doza maximă de fenobarbital de 500 mg/zi în trei doze. Doza de stabilizare pentru fenobarbital se obţine utilizând o listă de valori de conversie pentru diferite hipnotice utilizate în secţiile psihiatrice specializate. În cazul în care doza de fenobarbital este prea mare şi apar semnele de intoxicaţie cu fenobarbital (nistagmus susţinut, vorbire dificilă, neclară, ataxie) următoarele două doze sunt oprite, iar doza zilnică pentru următoarele zile este înjumătăţită (Tasman, 1998). După două zile de la faza de stabilizare, în cazul în care nu apar semnele de sevraj, sau semnele de intoxicaţie cu fenobarbital apar din nou, doza de stabilizare poate fi redusă lent.

În serviciile specializate de psihiatrie se foloseşte aşa-numitul *test de toleranţă la pentobarbital*, pentru a aproxima severitatea toleranţei individuale la non-benzodiazepine şi pentru a calcula doza de stabilizare.

Strategia de tratament a dependenţei la BDZ este aceeaşi ca cea pentru un barbituric. Detoxificarea de BDZ de la dozele terapeutice prescrise poate fi gestionată prin descreşterea lentă a dozelor, sau prin substituţia cu diazepam (pentru că are t 1/2 cea mai lungă) şi cu doze în descreştere foarte lentă, timp de câteva săptămâni. De asemenea conversia se poate face şi pe fenobarbital.

TESTUL DE TOLERANŢĂ LA DIAZEPAM

Testarea toleranţei la BDZ se va face cu diazepam:

20 mg, p.o. la fiecare două ore până la apariţia primelor semne de intoxicaţie acută. În cazul în care intoxicaţia apare la mai mult de trei doze de diazepam,

reducerea dozelor se va face cu 10% zilnic de la doza care a produs primele semne de intoxicaţie. Ultimele 10% vor fi reduse mult mai lent, cu evaluarea clinică a semnelor de *rebound* posibile şi temporizarea descreşterii tratamentului, dacă este necesar (dacă apar simptome de sevraj).

TRATAMENTUL SEVRAJULUI LA BENZODIAZEPINE

Principiul de bază în terapia sevrajului la BDZ este *reducerea treptată a dozelor* (detoxifierea). Detoxifierea se mai poate face şi prin *substituirea* BDZ care a indus dependenţa cu o altă substanţă din aceeaşi familie, faţă de care pacientul prezintă dependenţă încrucişată întrucât aceasta acţionează printr-un mecanism psihofarmacologic similar (o BDZ cu t 1/2 scurtă este substituită cu una cu t 1/2 lungă, de obicei diazepam). După substituire se procedează la discontinuarea gradată de pe noua BDZ aleasă. O altă metodă, care nu mai este recomandată în literatura recentă, este conversia pe fenobarbital şi apoi reducerea treptată a acestuia.

Argumentele psihofarmacologice ale reducerii treptate a dozelor decurg din calitatea BDZ de a fi modulatori alosterici ai receptorului GABA-A. Precizăm însă că, în prezent, sunt avute în vedere - ca premise ale tratamentului adjuvant la pacienţii în sevraj sau la care are loc discontinuarea terapeutică a BDZ - şi alte mecanisme ale anxietăţii, care implică serotonina sau noradrenalina. Pentru acest motiv au fost încercate buspirona, un agonist parţial 5-HT1a, care ar modula transmisia serotoninică şi ondansetronul, antagonist 5-HT3 sau, respectiv, clonidina. Aceasta ar diminua eliberarea de NA prin efect alfa-2 agonist stimulator al autoreceptorilor alfa-2 presinaptici.

În cazul specific al BDZ anxioliza decurge din augmentarea efectului inhibitor al GABA prin creşterea tranzitului intracelular al ionului Cl prin canalele receptorului GABA-A, creştere provocată de administrarea BDZ. Trăirea subiectivă şi repetitivă a efectului de tranchilizare, consecinţă a acţiunii BDZ, duce la întărirea pozitivă, prin condiţionare clasică, rezultând senzaţia plăcută de confort subiectiv pe care individul începe să o aştepte/regăsească pentru că a „învăţat" să o trăiască. După o perioadă de săptămâni apare adaptarea (desensibilizarea) receptorilor la tranchilizantul respectiv, care diminuă efectul BDZ consecutiv instalării toleranţei şi conduce la necesitatea creşterii dozelor pentru obţinerea efectului scontat. Acelaşi nivel de activitate prin canalele de Cl nu se mai obţine decât la cantităţi mai mari de BDZ, datorită desensibilizării receptorului. Pe de altă parte, orice întrerupere în administrare precipită apariţia disforiei, insomniei şi anxietăţii, chiar a unor crize de tip comiţial, corespondente clinice ale stării în care se află receptorii desensibilizaţi şi, în plus, privaţi de BDZ pentru care au dezvoltat toleranţa. Semnele şi simptomele de sevraj sunt reversul clinic al efectului psiho-farmacologic indus de BDZ la nivelul receptorilor (respectiv, eutimie, inducţie hipnotică, anxioliză, creşterea pragului convulsivant). Aceste semne clinice dispar dacă readministrăm BDZ iniţială sau una pentru care receptorul GABA-A are toleranţă încrucişată, numai că o vom face – în

scop terapeutic – la doze din ce în ce mai mici pentru a permite readaptarea receptorului la nivelul funcţional iniţial, adică la un tranzit normal prin canalele de Cl, îndepărtând astfel simptomele de sevraj. Vacanţele terapeutice şi evitarea administrării prelungite sunt astfel măsuri esenţiale în prevenirea apariţiei dependenţei la BDZ, cu condiţia ca ele să fie utilizate cu abilitate de clinician în contextul individual al fiecărui pacient. De cele mai multe ori, având în vedere că simptomele sevrajului nu ridică probleme medicale deosebite, reducerea treptată a dozelor se poate face în sistem de ambulator. Totuşi, internarea se poate recomanda când sindromul de sevraj înregistrează un vârf de severitate responsabil de cele mai multe cazuri de recădere. Acest vârf se înregistrează la 1-2 zile de la iniţierea reducerii dozelor în cazul BDZ cu t 1/2 scurt şi la 4-14 zile în cazul BDZ cu t 1/2 lung (Busto, 1986; Rickels, 1990). În acest caz se practică detoxifierea.

În cazul detoxifierii de pe doze terapeutice, protocolul de reducere este simplificat datorită cunoaşterii precise a dozelor zilnice. În mod obişnuit, orice pacient care ia BDZ pentru mai mult de două săptămâni necesită o întrerupere treptată a medicaţiei. Regula aritmetică acceptată de majoritatea protocoalelor terapeutice indică o scădere săptămânală a dozelor cu 10-25% din doza iniţială. Scăderea continuă până se ajunge la 10% din doza de început. Dependenţa la doze reduse, de nivel terapeutic, poate apărea mai ales la pacienţi cu risc familial crescut pentru alcoolism, la alcoolici, sau la cei cu dependenţe mixte preexistente (alcool-sedative, opiacee-alcool etc.). La aceşti pacienţi unii recomandă propranolol 20 mg la fiecare 6 ore, sau chiar asociat cu fenobarbital (Wesson, 1997). În cazul pacienţilor care iau doze masive pentru mai mult de un an, reducerea poate dura câteva luni, situaţie în care recomandăm scăderea cât mai lent posibil (chiar cu mai puţin de 10% din doza iniţială, pe cât posibil) nu numai din motive farmacologice, ci şi pentru a permite pacientului să dezvolte metode alternative de adaptare la anxietate (controlul asistat psihoterapeutic al acesteia, consiliere, abordări cognitive). În aceste cazuri, se recomandă testarea toleranţei la BDZ, după modelul detoxifierii de barbiturice, prin administrarea a 20 mg Diazepam p.o., la interval de 2 ore, până la apariţia primelor semne de intoxicaţie. Dacă intoxicaţia se produce la mai mult de 3 doze de Diazepam, se începe reducerea cu 10% pe zi a dozelor, pornindu-se de la doza de Diazepam care a produs primele semne de intoxicaţie.

Pentru ultima etapă a întreruperii BDZ (şi anume oprirea celor 10% restante din doza iniţială) clinicianul va opta pentru o strategie foarte flexibilă: majoritatea specialiştilor este de acord că aceasta reprezintă cea mai dificilă perioadă a protocolului terapeutic, ea putându-se prelungi luni de zile. În această perioadă, utilizarea medicaţiei adjuvante non-benzodiazepinice (asocierea buspironei poate fi o soluţie, după unii autori) poate fi utilă. În plus, pentru pacienţii ce devin mai anxioşi odată cu scăderea dozei se poate folosi o perioadă de platou în care se stopează scăderea dozei, interval ce le permite ajustarea la doze scăzute, după care se reia reducerea gradată a dozelor de BDZ, apoi din nou temporizarea scăderii dozelor printr-un nou interval de platou ş.a.m.d. Perioada de platou permite clinicianului să aprecieze dacă

anxietatea care emerge în cursul scăderii dozelor este datorată simptomelor de sevraj sau este provocată de recurenţa unei anxietăţi subiacente.

În ceea ce priveşte detoxifierea de la dozele de abuz, abordarea terapeutică este mai dificilă. Se poate adopta metoda detoxifierii prin *substituire*: este necesară uneori trecerea de pe BDZ cu durată scurtă de acţiune (de exemplu alprazolam) pe unul cu timp de înjumătăţire mai lung (diazepam/clonazepam), a cărui scădere progresivă este ulterior mai uşor de tolerat de către pacient (vezi tabelul de echivalenţă IX). Acest protocol rezolvă şi impedimentul necunoaşterii de către medic a dozelor autoadministrate de către pacient, care le minimalizează de cele mai multe ori. Un obstacol poate fi toleranţa încrucişată incompletă între triazolobenzodiazepine (Alprazolam şi Triazolam) şi diazepam, caz în care manifestările de sevraj pot apărea la substituţie. În aceleaşi condiţii, utilizarea de carbamazepină sau valproat, sau a altor medicaţii adjuvante, permite scăderea mai rapidă a dozelor de BDZ.

Deşi nu există multe studii controlate care să ateste superioritatea medicaţiei adjuvante (Prelipceanu, 2002), majoritatea clinicienilor foloseşte cel puţin un reprezentant al unuia din grupurile următoare, administrate înainte de începerea discontinuării BDZ, continuând administrarea şi în timpul, dar şi după terminarea acesteia:

1) Anticonvulsivante. Carbamazepina se utilizează în doze similare celor folosite pentru controlul epilepsiei (400-800 mg), doze care se scad apoi rapid după 2 - 4 săptămâni de la întreruperea totală a BDZ, cu un răspuns bun la 91% din pacienţi (faţă de 58% pentru *placebo*), pe un studiu *placebo*-controlat, dublu-orb (Rickels ş.a., 1990). Valproatul este frecvent folosit ca adjuvant, cu excepţia cazurilor care prezintă abuz mixt, de sedative şi alcool şi probe hepatice crescute de 3 ori peste valorile normale (Ciraulo, 2000). Klein şi colab. (1994) au comparat sevrajul la alprazolam la pacienţii cu tulburare de panică vs tulburare de anxietate generalizată şi au remarcat că asocierea carbamazepinei în perioada de reducere treptată a dozelor este extrem de benefică pentru evoluţia pacienţilor suferind de tulburare de panică, dar fără efect în cazul celuilalt grup, doza zilnică de alprazolam, mai mare în cazul primului grup, nefiind cauza acestei diferenţe.

2) Beta-blocante. În mod obişnuit se utilizează propranolol în doze de 60-120 mg/zi. Administrat în aceste doze, propranololul reduce severitatea, dar nu şi incidenţa sindromului de discontinuare (Tyrer, 1981), deşi unii îl recomandă şi în sevrajul BDZ (Ciraulo, 2000).

3) Antidepresive. Deşi nu au fost riguros studiate în tratamentul sevrajului la BDZ, antidepresivele sunt utilizate de numeroşi clinicieni. În general, sunt preferate antidepresivele cu efect anti-panică, cu un uşor avantaj faţă de placebo (de exemplu imipramina, ISRS), dar şi doxepina, amitriptilina, trazodona, nefazodona (Rickels, 1990).

4) Agonişti alfa centrali. Clonidina, administrată în doze de 0,2-0,6 mg/zi (în două sau trei prize) a fost utilizată – cu rezultate neconcludente – în tratamentul sevrajului de pe doze modeste de BDZ.

5) Buspirona s-a dovedit complet ineficace în asistarea sevrajului (Lader, 1987; Schweizer, 1987) sau, dimpotrivă, şi-a dovedit eficacitatea în 81% din cazuri vs *placebo* (Rickels, 1990).

TABELUL IX

Dozele de benzodiazepine echivalente cu 10 mg Diazepam

Alprazolam	0,5	Loprazolam	1-2
Bromazepam	6		1
Clordiazepoxid	25		1-2
Clobazam	20		10
Clonazepam	0,5		10
Clorazepat	15		20
Diazepam	10	Lormetazepam	10-20
Estazolam	1-2	Medazepam	20
Flunitrazepam	1	Nitrazepam	20
Flurazepam	15-30	Oxazepam	0,5
Halazepam	20	PRAZEPAM	20
Ketazolam	15-30		15
		Quazepam	
		Temazepam	
		Triazolam	
		Zolpidem	
		Zopiclona	

(după Ashton, 1997)

6) Ondansetronul, un antagonist 5-HT3, a dat rezultate modeste în doze de 2 mg de 2 ori/zi în cazul discontinuării a 97 pacienţi care utilizaseră alprazolam/ lorazepam timp de cel puţin 3 luni, într-un studiu placebo-controlat (Romach, 1998). A fost constatat un răspuns placebo înalt, faţă de care ondansetronul nu a avut un efect semnificativ ca moderator al anxietăţii de discontinuare.

7) Melatonina poate fi un bun hipnotic pentru insomnia din sevrajul BDZ (Ciraulo, 2000).

A fost descris şi un sindrom de abstinenţă prelungit la BDZ (Longo, Johnson, 2000) cu o incidenţă apreciată la 10-15% dintre cei care fac sevrajul acut, mai expuse fiind persoanele cu un înalt nivel al anxietăţii anterior retragerii BDZ şi cei cu tulburări de personalitate, deşi pentru nici unul din aceste grupuri nu este contraindicată iniţierea scăderii dozelor de BDZ.

Lader şi Morton (1992) au observat că flumazenilul administrat intravenos, dar nu şi soluţiile saline, determină dispariţia rapidă a unor simptome (tensiune şi crampe musculare, parestezii, tremor, slăbiciune) care durau de 5-42 de luni de la întreruperea medicaţiei benzodiazepinice. Aceste date pledează pentru o acţiune farmacologică de durată mult mai mare decât s-a crezut iniţial a BDZ administrate cronic, al cărei mecanism rămâne să fie stabilit.

În ceea ce priveşte variantele psihologice de tratament, există puţine studii asupra eficienţei acestora în sevrajul la BDZ. Strategiile cognitiv-comportamentale

pentru managementul anxietăţii au fost aplicate – cu rezultate ambigue – şi în cazul acestor pacienţi (Spiegel, 1994). Mulţi clinicieni consideră că pentru a finaliza cu succes terapia sevrajului este necesar să i se transmită pacientului un sentiment de „control" asupra simptomelor.

TABELUL X

Manifestările din cadrul sindromului de sevraj prelungit la benzodiazepine

Simptome	Evoluţie
Anxietate	Diminuă treptat în aprox. 1 an
Insomnie	Diminuă treptat în 6-12 luni
Depresie	Durează câteva luni; răspunde la tratamentul cu antidepresive
Tulburări senzoriale: Tinnitus, parestezii	Diminuă treptat, dar pot dura şi până la 1 an sau se pot permanentiza
Simptome somatice: Dureri musculare, slăbiciune, tensiune, tremor, blefarospasm	Diminuă treptat, dar pot dura şi până la 1 an sau se pot permanentiza
Simptome gastro-intestinale Balonare, dureri abdominale joase, constipaţie alternând cu diaree, accentuate de hiperventilaţie	Diminuă treptat, dar pot dura şi până la 1 an sau se pot permanentiza

(după Schopf,1983; Busto,1988; Ashton, 1994).

Conceptul de „coping cognitiv" poate fi introdus prin învăţarea unor fraze simple, scurte şi relevante pentru pacient (de exemplu „sunt nervos, dar nu va dura mult" sau „mă simt rău, dar nu mai rău decât atunci când aveam gripă"). Implicarea activă a pacientului (prin solicitarea părerii acestuia despre doza maximă ce trebuie scăzută săptămânal) este o altă modalitate de dezvoltare a acestui sentiment de „control".

Pe ansamblu, rata succesului tratamentului sindromului de sevraj este bună, chiar la pacienţii care au utilizat BDZ pe termen lung şi vor să le întrerupă din proprie iniţiativă. Între 54 şi 92% reuşesc să se menţină abstinenţi după 1-5 ani de la întreruperea medicaţiei, fără a se putea decela la aceştia o creştere a consumului de alcool sau a morbidităţii psihiatrice, un alt subgrup de pacienţi poate relua autoadministrarea sau înlocui vechea dependenţă cu cea etanolică după intervale variabile de abstinenţă (Ashton, 1997).

Sintetizând rezultatul pe termen lung al tratamentului, aşa cum reiese din puţinele studii controlate existente, Ciraulo (2000) conchide că acesta poate fi bun, chiar dacă unii pacienţi mai pot avea o anxietate recurentă, care să necesite reinstituirea tratamentului anxiolitic benzodiazepinic sau o altă medicaţie echivalentă. Pentru cei care continuă să aibă perioade anxioase/depresive sub tratament corect cu BDZ sunt utile perioade fără medicaţie, şi reluarea ulterioară a tratamentului, atâta vreme cât un subgrup de pacienţi părăsesc tratamentul BDZ, după o discontinuare corectă, fără simptome de anxietate. Proporţia acestora din urmă a fost diferită în

diferite studii citate de Ciraulo (2000): - 66% nu mai luau BDZ la 5 ani de la discontinuare, dar 75% mai luaseră, periodic, în acest interval; - într-un alt studiu 70% nu mai luau BDZ şi erau aproape complet lipsiţi de simptome la un interval între 10 luni şi 3,5 ani de la discontinuare, 22% mai luau BDZ / alte medicaţii psihotrope, 8% se întorseseră la BDZ; - alt studiu a relevat că 45% dintre subiecţi nu mai luau BDZ la 3-6 ani de la discontinuare, dar mai luaseră incidental alte medicaţii psihotrope, iar din cei care parcurseseră perioada de discontinuare cu succes 75% nu mai aveau nevoie de BDZ.

OPIOIDELE

Opioidele şi drogurile conexe sunt utilizate ca medicamente antialgice. După 1890 (Schuckit, 2000), a devenit evident că orice utilizator de opioide va dezvolta o dependenţă fizică, ca un efect advers şi au fost puse sub control legal în toate ţările.

Grupul de **opiacee** include substanţe naturale (opiu, morfină, codeină).

Grupul de **opioide** include droguri semisintetice (heroină, oxicodonă – Oxycontin, hydromorphone – Dilaudid) şi droguri sintetice (meperidina – Petidin, Demerol, Dolosal, Mialgin, metadona – Sintalgon şi altele). În general, termenul de **opioide** se foloseşte nediferenţiat, pentru toate substanţele naturale şi semisintetice/ sintetice.

Epidemiologie

Prevalenţa utilizării de heroină în S.U.A. a fost estimată la 2,4 milioane de utilizatori în 1998. 149 000 persoane au utilizat un opioid pentru prima dată în 1999 (Household Survey on Drug Abuse, 2000). Aproximativ 3,7 milioane de americani au raportat consumul de heroină la un moment dat în viaţa lor şi 189,000 au fost dependenţi sau au abuzat de substanţă *(National Household Survey on Drug Abuse, 2003).*

Un studiu desfăşurat între 1990 şi 1994 în Germania găsea prevalenţa din perioada studiată pentru uzul şi abuzul de droguri ilicite de 9% (haşişul fiind pe primul loc), iar prevalenţa în timpul vieţii pentru grupa de vârstă 12-25 ani de 18% (21% pentru landurile vestice şi 6% pentru fosta Germanie Democrată) (Richter, 1995). În Ungaria, cifra actuală se situează undeva între 50 şi 80 000 de toxicomani (Sotony ş. a., 1995). În ţara noastră fenomenul a apărut după 1989, şi, din fericire cazurile de dependenţă sunt încă relativ rare. Surse ale poliţiei înregistrau, între 1989 şi 1996, 225 persoane cert dependente *(ibid.),* dar în prezent numărul dependenţilor de

opiacee şi opioide se cifrează la aproape 30.000, majoritatea fiind în concentraţi în Bucureşti.

Costul social al dependenţei la opiacee

În 1997 bugetul federal antidrog (pentru drogurile ilegale) al SUA a depăşit 15 miliarde de dolari, faţă de 9,5 miliarde în 1990 (Falco,1997). Acesta era destinat măsurilor de combatere a traficului de heroină, marijuana, cocaină, amfetamine. Departamentului de Justiţie i s-au alocat 7,14 miliarde USD, Agriculturii 29 milioane USD ş.a.m.d.

Tratamentul acestei boli este cost-eficient pentru că economiseşte, prin reducerea consecinţelor medico-legale, penale, a costurilor generale de îngrijire a complicaţiilor medicale amintite mai sus şi prin ameliorarea calităţii vieţii 7,14 USD pentru fiecare 1 USD cheltuit cu tratamentul dependenţei în sine. Se vorbeşte printre specialiştii în politicile naţionale şi internaţionale în domeniu de redirecţionarea fondurilor în zonele cele mai rentabile în raport cu rezultatul final al cheltuirii lor. Un argument ar fi că prevenţia este cea mai ieftină cale, ca în toate specialităţile medicale de altfel. Astfel, 1 USD cheltuit pentru prevenţie economiseşte 15 USD cheltuiţi pentru îngrijiri şi alte consecinţe medico-sociale ale uzului de droguri ilegale (Kim ş.a., 1995). Numai că, aşa cum au constatat specialiştii, motivaţia politică în direcţionarea către prevenţie a banilor este un serios obstacol pentru a-i şi obţine, în mod îndestulător, de la guvernanţi. Aceştia nu sunt interesaţi de prevenţie, al cărei rezultat apare de obicei suficient de tardiv pentru a nu deveni un argument electoral pentru a fi realeşi! Sunt preferate pentru finanţare măsurile spectaculoase, vizibile în media, ca de exemplu cele poliţieneşti şi care pot eventual aduce voturi.

Ca o confirmare a recunoaşterii priorităţii prevenţiei, ONU a declarat ultimul deceniu al secolului trecut ca deceniul „reducerii cererii de drog", dar nu avem încă evaluările estimative ale eficacităţii şi eficienţei acestei politici la nivelele diferitelor state care şi-au însuşit, eventual, acest principiu strategic. Până una alta, prevalenţa drogurilor ilegale pare să fie în creştere peste tot în lume, chiar dacă se înregistrează, pe durate relativ scurte, tendinţe semnificative de scădere, fapt întâlnit în evoluţia oricărui fenomen natural de altfel.

ISTORIA NATURALĂ ŞI EVOLUŢIA DEPENDENŢEI LA OPIOIDE

Această dependenţă începe, în majoritatea cazurilor, la 16-23 de ani şi durează, cu perioade variabile de abstinenţă, până pe la 40 de ani, când are loc renunţarea la drog prin „maturizarea" individului *(„maturing-out")*. Prevalenţa (numărul total de cazuri prezente la un moment dat într-o populaţie) şi incidenţa (apariţia de

cazuri noi) scad odată cu vârsta. Dependenţa poate înceta spontan oricând în existenţa individului, cu atât mai mult când există o reţea de suport social care să-i declanşeze şi susţină motivaţia de a înceta consumul, dar o bună parte din cazuri continuă uzul într-o manieră cronică, până la moartea prin complicaţii (SIDA, hepatită B, C, tuberculoză, endocardite bacteriene şi alte infecţii intercurente, supradoză, denutriţie, depresie, sinuciderea fiind cele mai frecvente) sau accidente datorate existenţei marginale, mizere în care ajung să trăiască. De multe ori, această dependenţă, devenită cronică, se asociază cu uzul altor substanţe, alcool sau benzodiazepine, ceea ce nu face decât să adauge noi factori de risc pentru complicaţii suplimentare.

Etiopatogenie

Un număr de factori se reunesc pentru a determina dependenţa unui individ la opiacee: prezenţa persoanelor dependente în anturaj, în special în grupul primar (prieteni, colegi de şcoală, rude apropiate), accesul facil la drog, existenţa tulburării de comportament în antecedentele personale, sau a tulburării comorbide de personalitate, istoric familial de adicţii. Faptul dovedit că dependenţii au istoric familial de adicţii, inclusiv la alcool şi tulburare antisocială de personalitate pledează pentru existenţa unei vulnerabilităţi genetice, ce urmează a fi precizată în viitor. Rata extrem de mare a recăderilor, care reduce masiv remisunile de durată este o caracteristică a bolii, determinată de mecanisme neoformate de neuroadaptare a creierului la aceste droguri.

Intoxicaţia acută datorată uzului de opioide (ICD - 10)

Trebuie îndeplinite criteriile generale pentru intoxicaţie acută, adică cel puţin unul din următoarele simptome:

1. apatie şi sedare;
2. dezinhibiţie;
3. lentoare psihomotorie;
4. atenţie scăzută;
5. capacitate de judecată scăzută;
6. afectarea funcţionalităţii persoanei;
7. ameţeală;
8. discurs greoi;
9. constricţie pupilară (mioză, cu excepţia anoxiei datorate supradozei, când apare midriaza);
10. nivel scăzut al conştienţei (stupor, comă).

Supradoza este o complicaţie letală, frecvent întâlnită, a uzului de heroină intravenos. Rezultatele unui studiu clinic au arătat că supradoza este cauza morţii la 68% dintre utilizatorii de heroină. Simptome clinice:

- Nivel scăzut al conştienţei sau comă;
- Pupile punctiforme (midriază în stadiile tardive când apare anoxia);
- Deprimarea respiraţiei;
- Cianoză;
- Piele rece şi umedă;
- Hipotermie;
- Rabdomioliză;
- Convulsii (în special în caz de supradozaj cu dextropropoxifen);
- Aritmii cardiace apar ca semn de instalare a anoxiei sau mai devreme în cazul supradozei de propoxifen;
- Edemul pulmonar este cea mai severă complicaţie medicală a supradozei.

Sindromul de dependenţă datorită utilizării de opioide

Criteriile ICD - 10 pentru dependenţă şi de sevraj sunt aceleaşi indiferent de consumul de droguri de abuz.

Dependenţa de opioide este datorată uzului repetat, compulsiv de opioide, fără un scop legitim, medical şi în doze crescânde. Atunci când există totuşi o prescripţie medicală, dozele utilizate sunt mult mai mari decât cele analgezice. Dependenţa urmează neuroadaptării receptorilor opioizi datorită unui răspuns tot mai scăzut la acţiunea agonistă a opioidelor. Indexul clinic al dependenţei este reprezentat de sindromul de sevraj ce devine evident după întreruperea bruscă a substanţei. Sevrajul începe în mod obişnuit la o persoană dependentă de opioide, în momentul în care ar fi fost administrată în mod obişnuit următoarea doză de drog, cu o medie de 4 până la 12 ore pentru heroină şi 1 până la 3 zile, sau chiar mai mult, pentru pacienţii aflaţi într-un program de substituţie cu metadonă (Jaffe, 1996; Schuckit, 2000). Uzul antagoniştilor precipită sevrajul (sindromul de abstinenţă precipitat), precum testul de provocare cu naloxonă.

DIAGNOSTIC POZITIV

Orice persoană ce utilizează opioide regulat, pentru o lungă perioadă de timp, va dezvolta dependenţă fizică. Indivizii ce sunt dependenţi de opioidele traficate „în stradă" sunt, de obicei, uşor de diagnosticat datorită semnelor fizice ale uzului intravenos (urme ale injecţiilor pe diferite parţi ale corpului, precum braţe, antebraţe, vene ale gâtului, zona inghinală, axilă, fese, hiperpigmentarea venelor, vene

trombozate, leziuni ale pielii, abcese), comportamentului orientat spre obţinerea drogului, semnelor şi simptomelor specifice (în mod special rinoree, lacrimaţie, în general, simptome asemănătoare gripei), testelor de urină. Infecţiile cu virusurile hepatitei B, C, HIV, prezente la utilizatorii de droguri intravenoase datorită folosirii în comun a seringilor şi acelor, sunt detectabile prin teste specifice.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Intoxicaţia cu barbiturice, anxiolitice şi alcool poate avea un tablou clinic ce se aseamănă cu intoxicaţia cu opioide, dar nu şi cu sindromul de sevraj. Uneori sunt folosite combinaţii ale acestor substanţe psihoactive, ceea ce complică simptomatologia.

Diagnosticul diferenţial de intoxicaţie acută cu opioide se poate face prin lipsa constricţiei pupilare, prezentă doar în intoxicaţia cu opiacee, fie prin testul de provocare la naloxonă care converteşte intoxicaţia, deoarece are acţiune antagonistă la opiacee.

Timpul maxim de detecţie pentru droguri în testele de urină:

- metadonă, la doze de întreţinere – 7-9 zile;
- heroină – 3 zile.

COMPLICAŢII MEDICALE

Complicaţiile medicale sunt frecvent asociate cu utilizarea intravenoasă pe termen lung, datorită folosirii de ace în comun de către mai mulţi indivizi.

Complicaţiile medicale posibile sunt:

- pulmonare (edem pulmonar după supradozaj, pneumonie de hipersensibilitate asociate cu consumul de heroină intranazal);
- complicaţii cardiovasculare (endocardită, tromboflebită);
- gastrointestinale (constipaţie);
- complicaţii renale (sindrom nefrotic – nefropatie heroină);
- complicaţii endocrine (hipogonadism hipogonadotrofic).

TRATAMENTUL INTOXICAŢIEI ACUTE

- Ventilaţie mecanică, aspiraţie pulmonară;
- Antidotul: intoxicaţia cu opiacee beneficiază de **naloxonă**, antidot specific cu acţiune scurtă şi rapidă şi fără efecte adverse. Naloxona se administrează în doză de 0,2 mg/70 kg de greutate corporală sau de 0,4 mg > 70 kg

de greutate corporală şi este urmată rapid de îmbunătăţirea respiraţiei şi a reflexului pupilar. Dacă în 5 minute nu apare nici un răspuns, doza trebuie repetată, dar nu trebuie să se administreze mai mult de 2-5 mg/zi, pentru că în cazul în care recuperarea nu apare, înseamnă că supradozajul nu este cauzat de unul de opiacee. Testul de provocare cu naloxonă poate, aşadar, fi utilizat şi ca instrument de diagnostic diferenţial al unei intoxicaţii acute de origine necunoscută.Naloxona este eficace numai pentru o perioadă de 30-60 minute, de aceea este important ca pacientul să fie observat mai mult timp, mai ales după o administrare unică, pentru a vedea dacă simptomele de intoxicaţie sau supradozaj apar din nou. Este important să se ia aceleaşi măsuri de precauţie şi în caz de supradozaj cu metadonă sau pentru orice alt opioid cu durată lungă de acţiune. Într-o astfel de situaţie se instalează un cateter pentru administrare intravenoasă continuă şi atent supravegheată (în perfuzie) a naloxonei până când este complet îndepartat efectul agonist al opiaceelor.

Tratamentul supradozei cu opiacee (Schuckit, 2000)

- eliberarea căilor aeriene;
- respiraţie artifiacială, cu presiune pozitivă de oxigen;
- tratamentul hipotensiunii cu medicaţie vasopresoare sau soluţii perfuzabile;
- tratamentul aritmiilor;
- naloxonă 0,4 mg i.v.; repetată timp de 2-3 ore după cum este necesar;
- monitorizare cel puţin 24 de ore.

Criterii de sevraj la opiacee (ICD - 10)

A. Criteriile generale de sevraj trebuie să fie îndeplinite.
B. Trei dintre următoarele semne trebuie să fie prezente:
   1. pofta (necesitatea) de a-şi administra drogul;
   2. rinoree şi strănut;
   3. lăcrimare;
   4. dureri şi crampe musculare, frisoane (2-4 alcătuiesc sindromul pseudo-gripal);
   5. crampe abdominale;
   6. greaţă şi vomă;
   7. diaree;
   8. dilataţie pupilară;
   9. piloerecţie;
   10. tahicardie şi hipertensiune;
   11. căscat;
   12. somn agitat.

Alte simptome:

- stare generală de rău, insomnie, disforie, disconfort fizic, dureri lombare, pierderea poftei de mâncare, aspect particular al pielii („piele de găină") datorită piloerecţiei.

În ciuda intensităţii simptomelor, acestea nu pun în pericol viaţa, dacă nu coexistă comorbidităţi somatice (insuficienţă respiratorie severă/cardiacă). Sevrajul apare la 6-24 ore după ultima doză de heroină şi de obicei durează 5-7 zile, ajungând la vârf de intensitate la a doua/a treia zi.

Sevrajul la un pacient în tratament de menţinere cu metadonă, aflat într-un program de substituţie, apare după 36-48 de ore, atingând maximul în a 7-a zi şi durează 14 zile sau chiar mai mult.

TRATAMENTUL DEPENDENŢEI LA OPIOIDE

Există o relativă precaritate a dovezilor bazate pe date obiective cu privire la eficacitatea şi rezultatul abordărilor terapeutice diferite ale dependenţei de opiacee. Cele mai multe dintre aceste date se referă la tratamente psihofarmacologice de detoxifiere.

Detoxifierea este primul pas pe drumul lung de gestionare a cazurilor de dependenţă de opioide. Sunt suficiente date observaţionale care susţin că detoxifierea nu funcţionează fără intervenţiile tip post-cură („aftercare") al căror scop este prevenirea recăderii.

Post-cura. Opţiunile terapeutice pentru perioada de post-cură vor fi selectate în conformitate cu motivaţia pacientului, resursele locale (instituţii terapeutice cu paturi, servicii ambulatorii, servicii post-cură), cu personalul medical, psihologic disponibil, situaţia familială, ocupaţională.

Aceste opţiuni sunt:

- tratament în ambulatoriu (menţinere cu una din opţiunile substitutive cu Metadonă/Buprenorfină/Suboxonă);
- tratamentul rezidenţial (în comunităţi terapeutice);
- grupurile de suport;
- combinaţii ale acestora.

Opţiuni de detoxificare

Scopul detoxifierii este de a reduce simptomele neplăcute, subiective de sevraj şi de a pregăti pacientul pentru abordările ulterioare de a menţine abstinenţa sau de a preveni recidiva şi de a menţine o utilizare inofensivă.

- **Dezintoxicarea substitutivă** cu o substanţă cu acţiune agonistă, din aceeaşi clasă cu heroina, cu un timp de înjumătăţire mai lung *(Metadona)*, pentru a întârzia apariţia sevrajului, a reduce rata zilnică de administrare şi a preveni *craving*-ul. În cele din urmă Metadona este scăzută treptat, în câteva zile.
- **Dezintoxicarea nesubstitutivă** este făcută cu un agonist 2 adrenergic - clonidina, ce reduce simptomele sevrajului la opioide, dar nu are acelaşi rezultat pe termen lung în ce priveşte abstinenţa, deoarece nu are niciun efect asupra mecanismului dependenţei în sine, ci doar de cupare a simptomelor simpatomimetice ale sevrajului.

DETOXIFICARE SUBSTITUTIVĂ

Detoxificare substitutivă cu metadona este modul cel mai „fiziologice", pentru a trata starea de sevraj (Schuckit, 2000). În continuarea îngrijirilor şi pentru a respecta logica farmacologică, detoxifierea este urmată de **programul de întreţinere cu Metadona** (PMM) care este larg folosit ca strategie de gestionare pe termen lung a dependenţei de opiacee.

Doza medie de Metadonă pentru a atenua simptomele de sevraj este de 20 - 40 mg/zi (tabelul XI)

Doze mai mari ar putea fi necesare la pacienţii cu consum foarte mare de opioide care au dezvoltat toleranţă mare şi care au necesitat doze mari de opioide. După ce se determină doza minimă zilnică eficace pentru a controla simptomele de sevraj în primele 24-36 ore, Metadona orală va fi administrată de două ori/zi (rareori de patru ori pe zi), cu scăderea zilnică a dozei cu 10-20% din doza din prima zi, în funcţie de acuzele subiective clinice şi de controlul simptomelor.

În 1990, Organizaţia Mondială a Sănătăţii a sugerat o terminologie standard pentru tratamentul cu Metadonă divizată în 4 categorii:

- Dezintoxicarea rapidă: scăderea dozelor într-o lună sau mai puţin;
- Dezintoxicarea lentă: scăderea dozelor în mai mult de o lună;
- Menţinerea tratamentului pe termen scurt: prescriere constantă a tratamentului pe o durată de 6 luni sau mai puţin;
- Menţinerea tratamentului pe termen lung: prescriere constantă a tratamentului pe o durată mai mare de 6 luni.

(Vezi Preston, 1996, pp. 94-97 pentru o descriere extensivă a indicaţiilor şi contraindicaţiilor pentru aceste 4 categorii de tratament substitutiv cu metadonă)

TABELUL XI

Tratamentul substitutiv pentru sevrajul la opioide

Semnele şi simptomele sevrajului	Prima doză de Metadonă
Lăcrimare, rinoree, transpiraţii, nelinişte, insomnie	5 mg
Midriază, piloerecţie, mialgii sau crampe musculare, crampe abdominale, artralgii	10 mg
Tahicardie, hipertensiune, tahipnee, febră, anorexie, greaţă, agitaţie severă	15 mg
Diaree, vomă, deshidratare, hiperglicemie, hipotensiune	20-40 mg

Adaptat din *Drug Misuse and dependence – Guidelines on clinical management, Scottish Office Dept. of Health (1999).*

DEZINTOXICAREA NESUBSTITUTIVĂ

Dezintoxicarea nesubstitutivă, ce utilizează clonidină, este considerată la fel de eficace şi sigură precum dezintoxicarea cu Metadonă în sevrajul la opioide, atât pentru pacienţii internaţi în secţii specializate, cât şi pentru cei aflaţi în tratament ambulatoriu. **Clonidina** a fost utilizată ocazional şi ca medicaţie adiţională la tratamentul cu Metadonă.

Atunci când este utilizată ca medicaţie principală în dezintoxicare, doza utilizată în prima zi este de 0,1-0,2 mg la 4-6 ore. Clonidina este scăzută treptat în următoarele zile după cum urmează:

Protocol: clonidina în sevrajul la opioide (Kleber, 1997).

- În prima zi = 0,1-0,2 mg, oral la fiecare 4 ore, până la 1 mg.
- Zilele 2-4 = 0,1-0,2 mg, oral la fiecare 4 ore, până la 1,2 mg.
- Din a 5-a zi până la sfârşitul sevrajului, doza va fi scăzută cu 0,2 mg/zi; doza administrată noaptea va fi ultima redusă. Dozele nu trebuie reduse cu mai mult de 0,4 mg/zi.
- Pentru sevrajul la opioide cu durată lungă de acţiune, dozele de clonidină se cresc din a treia zi.
- Pentru sevrajul la opioide cu durată scurtă de acţiune, dozele de clonidină se cresc din prima zi.
- De-a lungul întregii perioade de administrare trebuie monitorizate tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă. Dacă frecvenţa cardiacă scade sub valoarea de 85/55 mmHg, dozele trebuie scăzute.
- Clonidina creşte insomnia asociată cu sevrajul; se pot adăuga benzodiazepine ce tratează anxietatea şi mialgiile.
- Întreaga procedură durează 5-6 zile, peste 14 zile eficacitatea este pierdută.
- De asemenea, clonidina se poate administra transcutanat (plasture).
- Trebuie evitată administrarea nocturnă.

Efecte adverse ale clonidinei (pot să apară la doze mari):
- Sedare;
- Hipotensiune;
- Precauţii – monitorizare la gravide;
- La întreruperea bruscă a dozelor de clonidină apare rebound hiperadrenergic (tahicardie, migrenă, hipersudoraţie, hipertensiune de rebound, agitaţie);
- Uneori, clonidina poate masca simptomele de sevraj, complicând evaluarea clinică.

După dezintoxicarea nesubstitutivă cu clonidină, tratamentul pe termen lung poate fi de asemenea nesubstitutiv, pentru a susţine scopul terapeutic de a preveni recăderea. Opţiunile medicamentoase sunt **Naltrexona** sau **Buprenorfina**.

Lofexidina, un alt α-2 agonist adrenergic s-a dovedit a fi la fel de eficient precum clonidina în tratamentul simptomelor de sevraj, dar cu mai puţine efecte adverse (sedare şi hipotensiune) (Woody, Fudala, 2007).

De asemenea, trebuie menţionată o altă formă a dezintoxicării nesubstitutive ce poartă denumirea de „piele de găină" *(cold turkey)* ce nu implică niciun fel de intervenţie terapeutică. Pacientul este spitalizat după semnarea unui consimţământ informat şi perioada de sevraj este parcursă doar cu ajutorul resurselor biologice ale individului. În zilele noastre această metodă a fost abandonată.

Buprenorfina este un opioid cu durată de lungă de acţiune, cu dublă afinitate, agonist parţial şi antagonist, la nivel receptorial, ceea ce duce la un risc mai mic de supradoză datorat unui efect limitant - aşa-numitul „efect de plafon" (creşterea dozelor nu se mai însoţeşte de creşterea efectelor). Buprenorfina este considerată a fi mai eficace decât clonidina şi comparabilă cu metadona în tratamentul simptomelor sevrajului. Titrarea dozelor de Buprenorfină pentru sevrajul substitutiv la heroină este următoarea: 4 mg în prima zi, 6 mg în a 2-a zi, 4 mg în a 3-a zi, 2 mg în zilele 4 şi 5. 72% dintre pacienţi nu mai au nevoie de tratament după ziua a 5-a (Lintzeris, 2003). Există diferite protocoale de tratament cu Buprenorfină pentru pacienţii internaţi în secţiile specializate, cât şi pentru cei aflaţi în tratament ambulatoriu, cu durată diferită (3-10 zile până la 2-4 săptămâni sau mai mult, incluzând aici perioada de scădere treptată a dozelor). Medicul va negocia cu pacientul alegerea unei opţiuni în funcţie de nevoile medicale, psihologice şi motivaţionale ale pacientului precum şi de contextul social.

Metadona este un agonist opioid de sinteză cu efecte similare cu ale morfinei, dar cu t 1/2 mai lung (24-36 ore).

Metadona (D, L- 4,4 - difenil - 6 - dimetilamino - 3 - hepatanonă) – agonist opiaceu cu acţiune similară morfinei (induce euforie şi sedare în funcţie de doză, deprimă centrul respirator, are acţiune antitusivă, inhibă tonusul musculaturii netede gastrointestinale, provoacă spasmul căilor biliare, are moderată acţiune hiperglicemiantă şi scade uşor temperatura corporală). Este bine absorbită de mucoasa

gastrică, concentraţiile plasmatice maxime obţinându-se în câteva minute după administrarea orală. La pacienţii din loturile programelor de metadonă nu s-a remarcat apariţia efectelor secundare (rare) ale opiaceelor: *delirium,* halucinaţii, urticarie hemoragică. Metadona realizează depozite tisulare în administrare cronică, ceea ce explică utilitatea ei clinică în programele de metadonă: permite stabilitatea concentraţiei plasmatice a drogului, chiar dacă este omisă una din dozele cotidiene şi chiar în cazul administrării cotidiene, nu permite apariţia sedării/intoxicării în cursul acestui tip de tratament.

Nivelele optime ale metadonei se situează între 150-600 ng/ml (Dole, 1988).

Metadona traversează bariera placentară (poate genera dependenţă neonatală la fetus). Supradozarea cu metadonă (atunci când apare) se tratează cu naloxonă, dar, având în vedere acţiunea latentă a metadonei, pacientul va fi ţinut sub observaţie mai multă vreme decât în supradozarea cu opiacee. Acţiunea naloxonei durează 2 ore, cea a metadonei 24-36 ore (semiviaţa la indivizii care nu o tolerează este de 15 ore), aşa încât administrarea naloxonei va fi repetată.

Întrucât opiaceele au mecanisme de acţiune asemănătoare, fenomenele de sevraj pot fi evitate înlocuind un opioid cu altul *(toleranţă încrucişată).* Toate aceste caracteristici farmacologice recomandă metadona ca medicaţie de substituţie pentru opioide.

Începând cu 1970, terapia de menţinere cu Metadonă a devenit forma dominantă de terapie substitutivă pentru dependenţa de opiacee. Se estimează că aproape un milion de oameni beneficiază de metadonă în întreaga lume.

Date ştiinţifice acumulate de-a lungul timpului confirmă faptul că programele de menţinere pe metadonă, atunci când sunt realizate la standarde adecvate, constituie cea mai eficientă substituţie medicamentoasă pentru dependenţa de opiacee.

Scopurile programului de menţinere pe Metadonă:

- îmbunătăţeşte starea de sănătate fizică şi mintală;
- creşte calitatea vieţii pacienţilor şi familiilor acestora, deschizând calea reintegrării sociale;
- reduce riscul infecţiei cu HIV şi alte infecţii cu transmitere parenterală;
- reduce infracţionalitatea legată de consumul de droguri.

Ele s-au dovedit a avea cel mai bun indice cost-eficienţă. Un studiul britanic a evidenţiat că pentru fiecare liră cheltuită în aceste programe s-au economisit mai mult de 3 lire din costurile alocate efectelor infracţionalităţii asociate consumului de droguri. Ele nu sunt eficiente ca intervenţie izolată, ci trebuie să fie parte integrantă a unui program de îngrijire complex, care include servicii medicale, psihiatrice, psihologice, sociale şi eventual juridice. De aceea, echipa acestor programe este pluridisciplinară.

Aproape toate (95%-97%) programele de substituţie cu metadonă utilizează forma lichidă (sirop), pentru a evita deturnarea pe piaţa neagră *(circuitul secundar)* a formei de condiţionare în tablete. Siropul se administrează pe loc, la un ghişeu,

într-un păhărel pacienţilor. Cei care au prescripţie pentru mai multe zile primesc un flacon/fracţiuni de flacon pentru acasă.

Există şi forma sirop *sugar-free*. Prescripţia sub formă de tablete este contraindicată din următoarele motive: - pot fi pisate, dizolvate şi injectate; - au valoare pe piaţa neagră pentru că pot fi injectate; - nu oferă flexibilitatea necesară pentru reducerea graduală a dozelor (Preston, 1996).

Siropul este bine acceptat de pacienţi, este forma cea mai larg folosită şi înregistrată oficial în lume, nu poate fi injectată (datorită vâscozităţii, faptului că provoacă leziuni la injectare ceea ce îi face pe pacienţi să oprească imediat o eventuală injectare şi să nu încerce decât o dată), are gust plăcut, are un volum mai mare, ceea ce creează senzaţia (şi satisfacţia) bolnavului că ia doze mari de metadonă (Preston, 1996).

LAAM (L-α-acetilmethadol) – congener cu acţiune de durată al metadonei, preconizat ca medicaţie de substituţie în dependenţa la opiacee, în regim asemănător celui cu Metadonă. Se administrează doar de 3 ori/săptămână (luni, miercuri, vineri), doza de vineri fiind mai are cu 10-15% decât celelalte două. LAAM este un opioid analgezic de sinteză. LAAM este absorbit după administrare orală şi atinge un vârf plasmatic la 2-4 ore după administrare. Timpul de înjumătăţire este de 35-60 ore, ceea ce reprezintă un avantaj major faţă de metadonă. Astfel, intervalul dintre doze creşte, putând fi administrat în zile alternative sau de 3 ori pe săptămână. Metabolizarea are loc în ficat. Există doi metaboliţi activi: nor-LAAM cu t 1/2 = 48 h şi dinor-LAAM cu t 1/2= 100 h. Aceasta face posibilă administrarea fie cu protocoale la fiecare 2 zile sau protocoale la fiecare 3 zile, utilizând doze mai mari. Unele protocoale recomandă administrarea în zilele de luni, miercuri, iar vineri creşterea dozei cu 15%-40% pentru 3 zile de tratament. Se începe administrarea cu 20-40 mg de 3 ori pe săptămână şi se creşte gradual până la 70-90 mg de 3 ori pe săptămână. Deoarece există o întârziere de 4-6 zile în instalarea efectului, pentru a preveni sevrajul de opiacee şi recăderea, în acest interval se pot administra alte opioide de sinteză cu timpul de acţiune scurt (exemplu, metadona). Un protocol de menţinere pe LAAM poate fi: Luni/Miercuri/Vineri: 70 mg/70 mg/100 mg (Bigelow, Preston, 1995). Doze sub 80 mg/zi pot fi ineficiente şi pot conduce la recăderi. În afară de biodisponibilitatea individuală, trebuie luate în considerare interacţiunile cu alte medicamente care pot influenţa eficienţa LAAM:

– inductorii enzimatici, ca Fenobarbitalul şi Rifampicina
– inhibitorii, ca Cimetidina sau Ketoconazol.

În cazul sevrajului la metadonă sau L-α-acetilmetadol (LAAM), droguri cu acţiune lentă, apariţia sevrajului se întârzie cu 1-3 zile (după ultima doză) şi durează până la 14 zile. Deşi sindromul e calitativ similar, simptomele de vârf nu apar decât în a 3-a – a 8-a zi şi persistă timp de câteva săptămâni. LAAM nu mai este utilizat, practic, datorită efectelor secundare cardiace (alungirea intervalului QTc, care îi reducea mult indicaţiile).

TRATAMENTUL DE MENŢINERE (METADONĂ, BUPRENORFINĂ);

Tratamentul de menţinere prin substituţia cu Metadonă este o strategie larg folosită în managementul dependenţei de opioide. Metadona este un agonist sintetic al receptorilor opioizi ce reduce *craving*-ul şi simptomele de sevraj şi prezintă următoarele proprietăţi clinice şi farmacologice:

- absorbţie în tractul gastrointestinal (biodisponibilitate 80%-95%);
- timp de înjumătăţire (t 1/2) 24-36 ore (cu variaţii individuale între 10-80 ore);
- toleranţa la metadonă creşte lent (prin mecanisme farmacodinamice necunoscute, numărul de receptori nu creşte);
- nu determină sedare;
- nu produce intoxicaţie acută;
- nu interferă cu activităţile obişnuite ale individului;
- nu induce semne de sevraj la opioide timp de 24 de ore de la întrerupere;
- nu are efecte teratogene şi nu influenţează funcţia cognitivă, coordonarea, nu determină disartrie sau disfuncţii de organe.

Programele de substituţie cu metadonă sunt sigure şi eficiente în a ajuta pacienţii să stopeze uzul dăunător *(harmful use)* de opioide şi riscul asociat acestuia de infecţii HIV, hepatită virală B, C, precum şi evitarea comportamentului centrat pe obţinerea drogului la întreruperea acestuia, de pe piaţa neagră şi consecinţele legale ale acestor acte. Programul de substituţie cu Metadonă joacă rolul major în strategia de reducere a efectelor negative ale consumului, alături de programele de schimb a acelor şi seringilor (strategia *harm - reduction*).

Doza uzuală de metadonă este 40-120 mg/zi şi este adaptată în funcţie de toleranţa individuală a fiecărui pacient, după o fază iniţială de inducţie. Administrării metadonei i se adaugă consilierea şi intervenţiile suportive şi comportamentale.

Dozele echivalente de metadonă pentru alte opiacee (după Kleber, 1999):

1 mg Metadonă este echivalent cu:

- 1-2 mg heroină;
- 3-4 mg morfină sulfat;
- 20 mg meperidină (Demerol);
- 0,5 mg hidromorfon (Dilaudid);
- 3-5 mg oxycodon (Percodan);
- 30 mg codeină;
- 0,5 mg levorphanol (Levo-Dromoran). (N.B. Dozajul echivalent de metadonă pentru prevenirea sevrajului NU este acelaşi ca echivalentul analgezic pentru controlul durerii).

Buprenorfina este eficientă şi în programele de menţinere ce sunt coordonate de către cabinetele de îngrijire medicală primară.

Substituţia cu buprenorfină

Buprenorfina are proprietăţi de agonist şi antagonist opioid parţial. Ea are proprietăţi subiective asemănătoare morfinei şi poate dezvolta toleranţă încrucişată la alte opioide. Datorită proprietăţilor agoniste poate precipita uşor sevrajul şi nu este indicată ca substituţie persoanelor care se află în MMP pe doze mari de metadonă sau celor care folosesc doze mari de heroină (Lowinson, 1997). Buprenorphina poate fi utilizată ca alternativă de terapie de menţinere pentru cei cu nivele scăzute de adicţie de opioide (exemplu, 30 mg de Metadonă). Se poate administra zilnic sau în zile alternative utilizând doze mai mari.

Stabilizarea poate fi:

a. scurtă, de max 3 zile, la doze de 2-3 mg/zi.

b. lungă, de 6 luni, la 16 mg/zi sau mai mult.

De reţinut că la trecerea de pe heroină se creşte doza în a 2-a zi a administrării, pe când la trecerea de pe Metadonă se creşte doza în cea de-a 4-a zi a administrării.

În cazul în care se consideră discontinuarea, se preferă discontinuarea bruscă celei progresive. Nu se ştie cu precizie când se produce vârful sevrajului la Buprenorfină. În general, sevrajul la Buprenorfină este foarte blând (în comparaţie cu alte opiacee). Aceasta se explică prin:

- efectul de parţial agonist;
- timpul de înjumătăţire lung, care produce un efect de self-tapering.

După discontinuarea bruscă, la 24 de ore de la ultima doză de buprenorphină, se administrează naltrexonă 6 mg - 12,5 mg - 25 mg - 50 mg în zile succesive şi menţinere 2 săptămâni pe 50 mg naltrexonă.

Particularităţile clince şi farmacologice ale Buprenorfinei utile în programele de menţinere sunt următoarele:

- Buprenorfina (Temgesic, Buprenex, Subutex) este un agonist parţial al receptorilor α şi un slab antagonist al receptorilor κ;
- timpul de înjumătăţire de 37 de ore duce la apariţia simptomelor de sevraj la peste 24 de ore; efectele opioid–*like* sunt mai scăzute decât cele ale agoniştilor totali (heroină, metadonă);
- efectul agonist este suficient pentru a permite pacienţilor dependenţi aflaţi în tratament cu doză mică, să întrerupă medicaţia fără apariţia sevrajului;
- efectele agoniste au o progresie lineară paralelă cu creşterea dozelor până la apariţia nivelului de platou, după atingerea acestui nivel efectul agonist se menţine la acest nivel chiar dacă dozele sunt crescute în continuare („efectul de plafon");
- trialurile clinice au demonstrat că buprenorfina este bine tolerată în administrarea sublinguală, ceea ce permite creşterea rapidă a dozelor până la nivelul terapeutic eficient fără a determina efecte adverse;
- efectul analgezic datorat acţiunii parţial agoniste al receptorilor μ;

  Noul medicament substitutiv **Suboxonă** (1 parte naloxonă + 4 părţi buprenorfină), tablete de 2 şi 8 mg, este utilizat în ultimii ani în programele de

substituţie. Afinitatea faţă de receptori a celor patru părţi de buprenorfină este suficient de mare, astfel încât naloxona să poată bloca parţial efectul agonist al buprenorfinei, fără ca Suboxona să-şi piardă capacitatea de blocare a receptorilor opiacei, necesară pentru funcţia de substituţie receptorială în programele de substituţie. → Naloxona din tabletele de suboxonă previne uzul adiacent al heroinei, practicat de unii pacienţi din programele substitutive, care „trişează", ca şi uzul intravenos al tabletelor dizolvate în ser fiziologic al altora.

- Avantajele programelor de substituţie cu buprenorfină versus programele de substituţie cu metadonă: - buprenorfina prezintă un risc neglijabil de a induce dependenţa sau de a provoca supradoză; - efectul buprenorfinei este mai lung ca cel al metadonei (poate fi administrată la 2 zile).
- Posibile efecte adverse ale buprenorfinei: a) – simptome asemănătoare gripei: – cefalee; – insomnie; – greaţă; b) – în combinaţie cu alcool/ deprimante SNC poate rezulta depresia centrilor respiratorii.

TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN CAZUL POLIDEPENDENŢEI

Utilizarea concomitentă a mai multor substanţe complică siguranţa şi stabilitatea programelor de substituţie. De aceea este de crucială importanţă ca echipa terapeutică a programului de substituţie să cunoască din timp existenţa polidependenţei la fiecare client. În general, relaţia terapeutică a clientului, care alege un astfel de program, cu terapeuţii presupune suficientă sinceritate din partea acestuia. Totuşi, mai ales la începutul programului, sau la un debutant în program, la clienţii cu diagnostic dual poate exista tentaţia păstrării unui ultim teritoriu de libertate de mişcare, clientul continuând ocazional/permanent consumul de alcool, sau altă substanţă. De altfel, în primele 3 luni ale unui *program de menţinere pe substituţie* (PMS) utilizarea concomitentă a cel puţin unui alt drog este regulă.

Detectarea utilizării altor substanţe (alcool, benzodiazepine, droguri ilicite) trebuie şi poate fi făcută prin :

- anamneză;
- teste de urină;
- observaţia clinică a modificărilor comportamentale secundare consumului unui drog sau altul.

Odată detectat consumul asociat, va fi apreciată importanţa lui în contextul balanţei dintre prejudiciile posibile (creşterea riscului de *drop-out,* de exemplu) vs dorinţa clientului sau deschiderea lui de a aborda problema, mai târziu, pe parcursul dezvoltării programului de substituţie.

Totdeauna prezenţa acestei probleme va necesita o (re)evaluare psihiatrică amănunţită.

Polidependenţa este frecvent întâlnită la dependenţii de opiacee. Cel mai frecvent sunt întâlnite benzodiazepinele (20%) şi alcoolul (5%). Combinaţia lor, sau/şi altor substanţe (stimulentele, cocaina), întâmplătoare şi foarte riscantă este de asemenea posibilă.

Consecinţele polidependenţei:

- periclitarea stabilităţii programului PMS;
- creşterea riscului de *drop-out*;
- creşterea riscului de a contracta infecţii de seringă;
- reapariţia problemelor legale legate de contactul cu piaţa neagră, a celorlalte consecinţe clasice (sociale, profesional-ocupaţionale);
- creşterea nevoilor de intervenţii şi - implicit - a resurselor şi costurilor serviciilor medicale.

Atitudini şi intervenţii terapeutice specifice

Informarea pacienţilor:

- Vom relua/sublinia câteva informaţii relevante legate direct de situaţia fiecărui client. De exemplu, benzodiazepinele injectate i.v. în scop adictiv pot genera leziuni vasculare grave, cu amputarea unui membru (în cazul Temazepamului), sau depresie respiratorie ireversibilă, cu exitus. Asocierea consumului BDZ într-un program PMS potenţează efectele substitutului necesitând o monitorizare mult mai atentă a dozelor acesteia, lucru valabil şi pentru situaţia când, din motive terapeutice se prescrie un BDZ la un client în PMS. Diazepamul inhibă metabolizarea substitutului crescând concentraţia plasmatică a acestuia. BDZ potenţează acţiunea depresivă centrală a opiaceelor, ca a tuturor psihotropelor (alcool, barbiturice, neuroleptice tipice). De asemenea, au efect dezinhibitor comportamental. BDZ au efect depresiv respirator şi dacă se asociază cu buprenorfina, lipsită de acest efect în administrare izolată.
- Reevaluarea programului PMS.
- Se va analiza oportunitatea continuării eliberării dozelor pentru acasă. În cazul nesiguranţei monitorizării vor fi sistate.
- Se va discuta din nou, de pe poziţia nou creată, de (re)cunoaşterea uzului concomitent, beneficiile vs dezavantajele programelor PMS din perspectiva specifică a clientului şi se evaluează de comun acord balanţa acestora. Se poate decide reducerea progresivă a dozelor de substitut în vederea chiar a stopării programului dacă se conchide că, pentru moment, predomină dezavantajele.
- Menţinerea dozelor de substitut va fi decisă după evaluarea globală a situaţiei clinice şi având ca unic obiectiv siguranţa clientului. De exemplu, în cazul unei alcoolemii de 0,05% sau mai mult, vom temporiza administrarea substitutului până la eliminarea completă a alcoolului.

- **Intervenţii**
- Dacă clientul optează pentru continuarea programului se va discuta un nou plan terapeutic având ca obiective rezolvarea polidependenţei. Aceste obiective pot fi: detoxifiere pentru drogul asociat, dezvoltarea unui *trainig* pentru prevenţia recăderilor cu uzul acestuia, reevaluarea dozelor de Metadonă, negocierea noilor obiective şi a unor stimulente pentru client (acordarea, pentru acasă, a dozelor ambulatorii de Metadonă după o lună de abstinenţă pentru drogul asociat, de exemplu). Alte obiective: stabilirea în comun a unei monitorizări regulate a progreselor în cadrul programului PMS, *training* pentru alte tehnici de consolidare a reducerii/abstinenţei la drogul asociat etc.
- Interviu motivaţional.

Prevenirea recăderilor

Tratamentul de menţinere cu antagonişti. Naltrexona este un antagonist opioid competitiv utilizat în prevenţia recăderilor după dezintoxicare la anumiţi pacienţi precum cei aflaţi în închisoare, aflaţi în situaţia unei abstinenţe forţate. Sunt utilizate tablete orale şi depozite subcutanate. Acestea pot fi administrate la cel puţin 10 zile de la stoparea uzului de heroină deoarece altfel pot precipita sevrajul. Principala problemă a acestei metode este complianţa pacientului, aşadar este necesară o motivaţie puternică pentru menţinerea în acest program. Monitorizarea atentă a complianţei la tratament împreună cu intervenţiile suportive, de consiliere şi comportamentale precum şi o bună relaţie terapeutică sunt necesare pentru succesul acestui tip de program. Naltrexona este eficientă într-o singură doză zilnică administrată oral, de 50 mg. Doza orală de 100-150 mg asigură blocarea efectului opiaceelor pentru 48-72 ore şi poate fi administrată vineri pentru *week-end*. Forma dépôt poate bloca efectul opiaceelor pentru 14-28 de zile sau chiar mai mult. În S.U.A. este aprobată doar în prevenirea recăderilor în alcoolism sub denumirea de Vivitrol. În Australia un implant de naltrexonă asigură efectul antagonist pentru 6 luni şi este utilizat în dependenţa la opiacee, fără să fie încă înregistrat pentru această indicaţie. În Rusia implantul acoperă 2 luni (Prodetoxon). Contraindicaţiile programului cu naltrexonă sunt hepatita acută, insuficienţa hepatică şi creşterea transaminazelor.

Tratamentul ambulatoriu poate fi o opţiune pentru pacienţii foarte motivaţi ce beneficiază de suport familial şi au finalizat cu succes un program de dezintoxicare. Există multiple combinaţii de programe şi intervenţii ce pot fi folosite ambulatoriu: consiliere individuală, grupuri de întrajutorare (narcomanii anonimi – NA), programe de menţinere cu buprenorfină/suboxonă, naltrexonă, „management contingent" cu stimulente de ordin social (asistenţă financiară, îmbunătăţirea aptitudinilor profe-

sionale) oferite pentru a consolida abstinenţa şi celelalte intervenţii de reabilitare psiho-socială.

Comunităţile terapeutice (CT) sunt formate din grupuri de pacienţi care au optat pentru abstinenţă, ca obiectiv terapeutic principal. Procesul terapeutic se bazează pe impactul ***coexistenţei comunitare*** şi pe efectul psihologic al ***presiunii egalilor***. Obiectivul secundar, care decurge din aceste două mecanisme, este achiziţia de abilităţi psihologice şi relaţionale care să facă posibil un nou stil de viaţă, fără droguri. CT sunt aşezări de tip rezidenţial, cu statut de unitate închisă, localizate în afara aşezărilor urbane. Aici pot locui simultan un număr mediu de 20-30 de persoane. Aceştia pot fi de acelaşi sex sau de sexe diferite, în funcţie de specificul aşezării.

Durata de rezidenţă în CT variază între 6 luni-2 ani. Trebuie menţionat faptul că nu toţi cei care intră in CT vor ramâne atât timp cât s-a anticipat şi cât este necesar. Aşa cum arată statistica ţărilor care au CT, din păcate, doar o mică proporţie (15%-25%) din rezidenţi reuşesc să parcurgă toate etapele incluse în programul CT, rata de *drop-out* fiind mare (75-85%).

Personalul conţine 2 categorii :

– foşti utilizatori, ei înşişi, la rândul lor, reabilitaţi, în trecut, în cadrul unor CT;

– profesionişti (psihologi/psihoterapeuţi, asistenţi sociali şi, uneori, medici).

CT coordonează comprehensiv un set complex de intervenţii şi servicii în cadrul aceleiaşi instituţii. Acestea constau în: consiliere vocaţională, ergoterapie, terapie individuală şi de grup, psihoeducaţie, terapie familială, servicii sociale şi legale.

Factorul terapeutic cel mai important este însăşi comunitatea formată din echipa terapeutică, pe de o parte, şi din pacienţi, pe de altă parte. Echipa terapeutică cuprinde de multe ori şi foşti utilizatori, interacţiunile psihologice care iau astfel naştere între membrii comunităţii fiind complexe, de natură a oferi un suport psihologic şi social (de grup) menit a stimula o anumită evoluţie psihologică, maturizarea membrilor comunităţii. Aceste interacţiuni se exercită în interiorul grupului membrilor nou admişi, utilizatori de droguri care optează pentru terapie şi între aceştia şi personalul terapeutic, constituit din foşti utilizatori care s-au reabilitat în CT şi care joacă rolul modelului de succes. Primul tip de influenţă terapeutică este asa-numita „influenţă/presiune a egalilor" *(peer influence)* utilizată şi în programele educaţionale anti-drog. De asemenea, personalul are funcţie de autoritate şi ghidează procesul terapeutic. Astfel, comunitatea oferă timp de 24 ore un context continuu de învăţare în care schimbările individuale în atitudine, comportament şi pattern emoţional sunt monitorizate şi întărite mutual într-un regim zilnic.

În România există CT „Nazaret" de lângă Sibiu. Pentru a suplini lipsa lor au fost înfiinţate centrele de post-cură şi reabilitarea psiho-socială, destinate persoanelor care au urmat etapa de dezintoxicare.

Serviciile asigurate în etapa de post-cură şi reabilitare psiho-socială sunt:

a) psihoterapia individuală, familială şi de grup;

b) terapia ocupaţională;

c) tratamentul tulburărilor psihice asociate (dublu-diagnostic).

Centrele de post-cură şi reabilitare psiho-socială au în structura de personal: psiholog, psihoterapeut, ergoterapeut, terapeut ocupaţional şi asistent social.

Menţionăm că în acest moment în România încă nu sunt acreditate profesiile de ergoterapeut şi terapeut ocupaţional.

Durata minimă a post-curei şi reabilitării psiho-sociale este de 180 de zile. Pe întreaga durată se efectuează controale periodice şi aleatorii ale metaboliţilor drogurilor în sânge şi urină.

Centrele de zi s-au constituit ca o alternativă la CT pentru acei utilizatori deveniţi abstinenţi şi care nu vor să accepte „exilarea" în CT cu consecinţele sale.

În aceste centre principiile terapeutice se bazează, ca şi în CT, pe impactul vieţii comunitare şi a presiunii grupului de egali *(peer)*. Rezidenţii sunt implicaţi într-un program intensiv asemănător CT, cu deosebirea că seara pot reveni în familie.

Centrele de consiliere. În Bucureşti funcţionează centre de consiliere care furnizează persoanelor care au urmat prima etapă de tratament, detoxifierea, suportul psihologic şi social necesare în vederea menţinerii abstinenţei. În România, până în prezent, centrele de consiliere în problematica drogurilor au fost constituite prin parteneriatul între diferite organizaţii neguvernamentale (unele dintre cele mai active în acest domeniu fiind „Salvaţi Copiii" şi „ALIAT") şi cele guvernamentale (Ministerul Sănătăţii, Ministerul Educaţiei, Tineretului şi Sportului). Structura de personal a centrelor de consiliere cuprinde: psiholog şi asistent social.

Serviciile de reabilitare sunt destinate celor care au încheiat cu succes programul unei CT şi, uneori, excepţional celor care au terminat detoxifierea (când detoxifierea s-a produs după o carieră scurtă de dependenţă). Ele constau în locuinţe protejate şi locuri de muncă protejate. Obiectivul este intrarea graduală, progresivă într-un nou stil de viaţă. Personalul constă din psihoterapeuţi şi asistenţi sociali şi vocaţionali. Aceştia au rolul de a supraveghea şi facilita reintegrarea.

Servicii de reducere a consecinţelor asociate consumului de droguri (servicii de *harm reduction*)

S-a constatat că acţiunile eficiente de reducere a consecinţelor asociate consumului de droguri (infecţiile de seringă cu HIV, hepatită B, C etc.) au o importanţă la fel de mare ca a tratamentul orientat spre abstinenţă, din punct de vedere al costurilor sociale.

Serviciile de *harm reduction* includ:

- servicii de *out-reach;*
- centre de suport;
- programe de menţinere pe Metadonă.

Tratamentul în centre de reabilitare (comunităţi terapeutice) este controversat datorită lipsei de date disponibile asupra rezultatelor pe termen lung. Dependenţii de opioide ce au o slabă motivaţie ar putea beneficia de această abordare. Rata recăderii după încheierea unui asemenea program este însă ridicată, aşa cum am arătat mai sus.

Grupurile de întrajutorare (NA) folosesc o abordare în 12 paşi şi reprezintă un instrument adiţional util în consolidarea intervenţiilor bazate pe medicaţie.

Reducerea comportamentelor la risc *(harm reduction)* face parte din prevenţia secundară care urmăreşte evitarea colectării de către persoanele dependente a unor boli asociate (infecţiile cu HIV, hepatita B, C) datorită utilizării în comun a seringilor şi acelor la utilizatorii prin injectare a opiaceelor. Controversata strategie de schimb de ace şi seringi este astăzi larg utilizată în lumea întreagă. La noi a fost introdusă de organizaţia neguvernamentală ALIAT cu sprijinul OSI *(Open Society Institute)* al Fundaţiei Soros, fiind astăzi extinsă în toată ţara. Datorită acestor programe prevalenţa infecţiilor de seringă în populaţia românească de dependenţi prin injecţie este cea mai mică din ţările Europei de Est şi Centrale. În Ucraina, spre exemplu, 70% din purtătorii de HIV/SIDA sunt utilizatori de opiacee injectabile, în Republica Moldova şi Bulgaria cifrele statistice sunt mari (peste 50 %) şi în creştere, iar în România doar 2%. Diferite studii, în alte părţi ale lumii, nu au fost însă unanime în a găsi o relaţie dovedită între aceste programe şi diminuarea prevalenţei infecţiilor de seringă.

Comorbidităţi psihiatrice

Delirium-ul – complicaţie a intoxicaţiei acute

Apare la:

- doze mari de opiacee, în cazul dependenţelor multiple sau dacă doza de opiaceu conţine şi alte substanţe psihoactive;
- la persoane cu leziuni cerebrale preexistente;
- la persoane care au şi o altă tulburare psihică sau a SNC (psihoză preexistentă, epilepsie).

Tulburarea psihotică indusă de opiacee poate apărea în timpul intoxicaţiei acute, cu prezenţa halucinaţiilor/delirului, fie separat, fie concomitent

Tulburarea de dispoziţie indusă de opiacee începe concomitent cu intoxicaţia. Poate fi:

- maniformă;
- depresivă;
- mixtă – e cea mai frecventă, combinând mai multe simptome (iritabilitate, disforie, expansivitate).

Tulburările de somn – hipersomnia e mai frecventă decât insomnia.

Tulburările de dinamică sexuală – impotenţa.

Efectele adverse ale opiaceelor

- transmiterea potenţială a infecţiilor de seringă;
- reacţii alergice idiosincratice care pot genera şocuri anafilactice, edem pulmonar şi deces, dacă nu se intervine prompt, cu tratament adecvat;

- sindromul de sevraj neonatal – apare la 60-90% din nou-născuţii din mame dependente. Nu există risc teratogen. Deşi nou-născutul pare normal, la 10-24 de ore după naştere (în funcţie de semiviaţa opioidului) apar simptomele sevrajului, care pot persista timp de câteva luni:
- hiperactivitate;
- tremor;
- crize comiţiale;
- reflexe vii;
- tulburări gastrointestinale;
- disfuncţie respiratorii;
- simptome vegetative uşoare (căscat, transpiraţie, congestie nazală, hiperlacrimaţie, febră);
- simptome reziduale, cu durată mai lungă: anxietate, lipsa bunei dispoziţii, hiperactivitate, labilitate emoţională.

Există copii cu risc crescut de morbiditate şi mortalitate. De altfel, aceştia pot fi deja contaminaţi cu HIV. De obicei, sevrajul neonatal necesită tratament.

În cazul **femeilor gravide**: pentru a reduce riscurile asupra fătului ce decurg din comportamentul legat de consumul de drog, se poate alege soluţia detoxifierii, dar care trebuie făcută cu mare precauţie, pentru că sevrajul sever în primul trimestru (de fapt primele 14 săptămâni) poate antrena avortul, ca şi după săptămâna a 32-a, când poate provoca şi suferinţă fetală. Dacă femeia este deja pe tratament cu metadonă, aceasta nu va fi întreruptă şi nu trebuie iniţiată cura de detoxifiere. Totuşi, dacă se decide sevrajul, acesta se va face foarte lent, cu reducerea cu doar 5 mg pe săptămână şi în colaborare cu un specialist în programe de adicţie perinatală. În cazul menţinerii pe metadonă, dozele trebuie crescute, datorită schimbărilor în volumul sanguin şi a celor de metabolism.

Dependenţa de opiacee şi tulburările psihiatrice asociate (problema diagnosticului dublu)

Tulburările de dispoziţie. Pentru cei cu tulburare bipolară (tip I şi II) e utilă prescripţia de litiu (nu dă interacţiuni adverse cu metadona). În general, simptomele depresive scad odată cu intrarea în programele de menţinere pe metadonă sau comunităţi terapeutice. Când depresia e severă şi precedă adicţia sau se menţine mai mult de o lună după intrarea într-un program special pentru adicţia la opiacee, s-a constatat că triciclicele (imipramina - Tofranil) până la 300 mg pot fi utile.

Tulburările de anxietate. Sunt combinate cu depresia/disforia. Dacă e destul de severă, se preferă medicaţia antidepresivă (care are şi efecte antipanică, antianxioase).

Asocierea cu abuzul de alcool. Prevalenţa alcolismului de-a lungul vieţii, la dependenţii de opiacee e de 25-40%. La un număr considerabil se asociază şi un al treilea diagnostic, şi anume tulburarea depresivă. Există o relaţie invers proporţională

între uzul celor două tipuri de droguri atunci când se administrează un tratament pentru opiaceu, situaţie care se inversează când apare recăderea. Tratamentul aversiv cu disulfiram poate fi combinat cu metadona fără efecte adverse. De asemenea, un pacient inclus într-un program ambulatoriu *drug-free*/rezidenţial poate beneficia şi de frecventarea AA.

Schizofrenia şi alte tulburări psihotice. 48% dintre cei trataţi în spitalele urbane din SUA pentru o tulburare psihotică au asociat şi o tulburare adictivă (alcool, cocaină, canabis sau combinaţii, opiacee mai rar). Metadona adăugată la medicaţia antipsihotică produce ameliorare chiar la schizofrenii rezistenţi, sau cei cu schizofrenie paranoidă. Opioidele endogene interacţionează cu sistemul dopaminergic şi se presupune în sensul unui efect antimanic şi antipsihotic.

COCAINA ŞI ALTE STIMULENTE

Grupul stimulentelor cu utilizare adictivă include: cocaina, substanţe din familia amfetaminei (d-1 amfetamina, dextroamfetamin sulfat, metamfetamina - METH, metilfenidat, ecstasy – metilen dioxi metamfetamina – MDMA), precum şi diverse decongestive (pseudoefedrina, fenilpropanolamin hidroclorid) care, luate în doze suficient de mari, provoacă efecte similare amfetaminei. Epidemiologia lor diferă cu zona geografică (în SUA predomină abuzul de cocaină, în alte zone ale lumii amfetaminele, în special METH, dar şi ecstasy).

Intoxicaţia acută cu stimulente

TRĂSĂTURI CLINICE

Dozele moderate (mai mici de 30 mg dextroamfetamină) provoacă: activitate simpatică excesivă, midriază, tremor, HTA, nelinişte, hipertermie, tahipnee, tahicardie, hiperactivitate.

La doze mai mari apar anxietate, atacuri de panică, stare confuzională acompaniată de diverse tulburări vasomorii (mai ales HTA severă) şi de aritmii cardiace. Infarctul miocardic şi hemoragia cerebrală reprezintă două dintre cele mai redutabile complicaţii ale intoxicaţiei severe cu cocaină sau cu metamfetamină.

În cadrul aceluiaşi tablou clinic se descrie psihoza paranoidă acută cu halucinaţii auditive, psihoză dificil de distins de forma paranoidă a schizofreniei.

Dozele letale sunt de 20-25 mg amfetamină/kg, dar pentru utilizatorii cronici au fost descrise doze letale mult mai mari (până la 5 000 mg amfetamină/zi sau 10 000 mg cocaină/zi!).

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

- Infarctul miocardic şi accidentele vasculare cerebrale hemoragice de alte etiologii;
- Hipertiroidismul necontrolat terapeutic;
- Schizofrenia paranoidă;
- Sevrajul la opioide.

TRATAMENT

În afara procedurilor standard (descrise la principiile generale de tratament al intoxicaţiilor), se utilizează:

Haloperidol 2-5 mg/zi, pentru controlul simptomelor psihotice. Haloperidolul este preferat clorpromazinei, deoarece aceasta din urmă poate creşte timpul de înjumătăţire al amfetaminei. Pe de altă parte, în cazurile de HTA severă, efectul hipotensiv al clorpromazinei se dovedeşte benefic (25-50 mg i.m., repetat la 2-4 ore până la controlul simptomelor psihotice). În general este însă preferat haloperidolul, mai ales dacă nu se cunoaşte exact drogul cu care s-a intoxicat pacientul, multe droguri ilicite având efecte anticolinergice semnificative, care sunt agravate de administrarea de clorpromazină. De asemenea, haloperidolul este preferat anxioliticelor benzodiazepinice care cresc riscul de violenţă.

- Contenţia: poate fi necesară în serviciul de urgenţă, datorită riscului crescut de comportament violent.
- Diazepam i.v. lent, fenitoin sau fenobarbital pentru controlul convulsiilor (vezi principii generale de tratament).

Sevrajul la stimulente

TRĂSĂTURI CLINICE

Sevrajul după utilizarea cronică a stimulentelor provoacă simptome depresive severe, cu ideaţie autolitică marcată. Aceste simptome pot persista săptămâni sau luni după oprirea drogului, însă răspund la terapia cu antidepresive.

Alte simptome ce apar în sevraj: anxietate, somnolenţă, vise terifiante, cefalee, crampe musculare, dureri difuze gastrointestinale. Unii autori au împărţit sevrajul la cocaină în trei etape:

- Faza I (supraacută): durează 1-4 zile şi se caracterizează prin agitaţie, disforie marcată, oboseală, somnolenţă, anorexie.
- Faza II (perioada de sevraj propriu-zis): durează 1-10 săptămâni şi se caracterizează prin anhedonie, fatigabilitate, anxietate şi dorinţa *(craving)*

crescândă de drog. Spre sfârşitul acestei perioade au loc cele mai multe recăderi.
- Faza III (perioada de extincţie): începe după aproximativ 10 săptămâni de abstinenţă şi se caracterizează printr-o diminuare lentă a *craving*-ului (procesul poate dura luni sau chiar ani de zile).

TRATAMENT

Sevrajul la stimulente nu reprezintă o urgenţă comparabilă cu intoxicaţia provocată de aceste droguri. Tratamentul implică atât abordări psihoterapeutice cât şi variante farmacologice.

Cocaina

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologie (NIDA annual survey, 2004):
- 34,2 milioane de oameni cu vârsta peste 12 ani au utilizat cocaină şi 7,8 milioane au utilizat Crack la un moment dat în timpul vieţii lor;
- 5,6 milioane au utilizat anual cocaină şi 1,3 milioane Crack;
- 2 milioane utilizează curent cocaină;
- 467 mii utilizează curent Crack;
- 1 milion de noi utilizatori de cocaină (2 700/zi), majoritatea cu vârsta peste 18 ani;
- Vârsta medie a primei utilizări este de 20 ani;
- 13 milioane de consumatori la nivel global (UNIDC - 1997).

***Pattern*-ul uzului adictiv** de cocaină este variabil, nu este un stereotip dominant:
- Uz continuu (zilnic) sau periodic, atunci când pacientul are mijloacele financiare necesare la dispoziţie (1-2 zile la 2 săptămâni); uz zilnic pe perioade de ani sau luni de zile;
- Independent de statusul social, sex, rasă;
- În special adulţi tineri (20-40 ani), abuz de mai multe substanţe concomitent (2-3 substanţe, alcool), sex masculin 75%;
- Utilizare crescândă datorată calităţii cocainei de pe piaţă precum şi sentimentului de performanţă îmbunătăţită şi de funcţionare socială mai bună;
- Cea mai frecvent utilizată metodă de utilizare a cocainei este inhalatorie;
- Alte căi de administrare sunt injecţiile subcutanate/intravenoase, în special a unei mixturi ce conţine şi heroină *(speed – ball)* – adeseori fiind o combinaţie fatală.

Criteriile pentru intoxicaţia cu cocaină (ICD – 10)

A. Criteriile generale pentru intoxicaţia acută trebuie îndeplinite;

B. Prezenţa comportamentului disfuncţional sau a tulburărilor de percepţie, evidenţiate de cel puţin una din următoarele:

1. euforie şi senzaţie de energie crescută;
2. hipervigilenţă;
3. idei (credinţe) şi acţiuni de grandoare;
4. comportament abuziv sau agresiv;
5. atitudine recalcitrantă;
6. labilitatea dispoziţiei;
7. comportament stereotip repetitiv;
8. iluzii auditive, vizuale sau tactile;
9. halucinaţii, de obicei cu orientarea păstrată;
10. ideaţie paranoidă;
11. afectarea funcţionalităţii persoanei.

C. Cel puţin două din următoarele semne trebuie să fie prezente:

1. tahicardie (uneori bradicardie);
2. aritmii cardiace;
3. hipertensiune (uneori hipotensiune);
4. transpiraţii şi frisoane;
5. greaţă sau vomă;
6. scădere ponderală documentată;
7. dilataţie pupilară;
8. agitaţie psihomotorie (uneori inhibiţie);
9. scăderea forţei musculare;
10. durere toracică;
11. convulsii.

Afectarea funcţionalităţii persoanei apare în mod evident în cadrul interacţiunilor sociale cu utilizatorii de cocaină, aceasta variază între sociabilitate extremă şi izolare socială.

Timpul maxim de detecţie prin teste de urină: utilizatori de mari cantităţi de cocaină – 22 de zile, utilizatori de cantităţi mici de cocaină – până la 3 zile.

Diagnostic

Diagnosticul poate fi făcut pe baza criteriilor ICD – 10. Prezenţa unora din următoarele semne poate fi relevantă (după o presupusă administrare):

- Bronhodilataţie;
- Insomnie de trezire, anxietate, dispoziţie disforică, fatigabilitate ce justifică nevoia unei noi doze;

- Această stare poate dura până la 2 ore;
- La doze mari: hiperpirexie, tahicardie, hipertensiune, risc de AVC, pierderea apetitului, excitaţie fizică şi psihică, iritabilitate, anxietate extremă, insomnie;
- Utilizarea inhalatorie poate cauza leziuni nazale (inflamaţie, perforaţie) uşor de detectat la examenul fizic;
- Tulburări ale ciclului menstrual, amenoree;
- Uneori pot fi prezente simptome ale unei psihoze similare psihozei datorate amfetaminelor (cu delir paranoid);
- Utilizarea parenterală: hepatită, SIDA, abcese, infecţii, cicatrice;
- La nivelul arborelui respirator: bronşită, astm, neoplasm;
- Euforie şi energie crescută, sentimente contradictorii, sexualitate exacerbată;
- Contracarate de anxietate şi ideaţie paranoidă;
- În cazul sportivilor, performanţa fizică poate creşte precum capacitatea de concentrare şi de rezistenţă la efort fizic;
- La doze prea mari: tremor, convulsii, febră;
- Activarea sistemului nervos simpatic are o evoluţie paralelă cu manifestările somatice: tahicardie, hipertensiune, transpiraţii, infarct miocardic.

SUPRADOZA

Supradoza şi toxicitatea maximă a cocainei este atinsă prin administrare intravenoasă.

- Supradoza are două stadii:

a) stimulare urmată de: cefalee, greaţă, convulsii;

b) deprimare cu pierderea conştienţei, depresie respiratorie, tulburări cardiace şi chiar decompensări de organe;

- Nu există antidot; intervenţia terapeutică se bazează pe ventilaţie, corectarea disfuncţiei circulatorii, lavaj gastric în caz de ingestie orală;
- Diazepam pentru crizele convulsive;
- Reglarea temperaturii corporale (împachetări reci, dacă este necesar);
- Tratament al hipertesiunii cu risc cerebrovascular, dacă depăşeşte 160 mmHg.

STAREA DE SEVRAJ LA COCAINĂ (ICD - 10):

A. Criteriile generale pentru sevraj trebuie îndeplinite.

B. Prezenţa dispoziţiei disforice (exemplu: tristeţe sau anhedonie).

C. Oricare două din următoarele semne trebuie îndeplinite:

1. fatigabilitate sau oboseală;
2. inhibiţie sau agitaţie psihomotorie;
3. *craving* la cocaină;
4. apetit alimentar crescut;
5. insomnie sau hipersomnie;
6. coşmaruri sau vise bizare.

Complicaţii medicale ale dependenţei de cocaină

TOXICITATEA CARDIACĂ

Toxicitatea cardiacă: teoretic orice tip de disfuncţie din următoarele poate avea loc:

- tahicardie la câteva minute după administrarea unei doze (probabil prin efect anestezic – stimulare indirectă a receptorilor α);
- bradicardie sinusală, tahicardie ventriculară ce poate degenera în fibrilaţie ventriculară, asistolie;
- hipertensiune prin stimularea adrenergică direct proporţională cu creşterea dozei;
- creşterea bruscă a presiunii sangvine ce poate duce la sângerări (hemoragie cerebrală);
- risc de infarct miocardic, chiar şi la tineri;
- modificări difuze în structura pereţilor vasculari: îngustarea vaselor de sânge, creşterea cantităţii de colagen perivascular şi a depozitelor de glicoproteine, inflamaţii – indiferent de calea de administrare;
- utilizarea cronică de cocaină accelerează scleroza coronariană.

NEUROTOXICITATE

- agent convulsivant chiar şi după o singură administrare;
- fenomene ischemice asemănătoare celor cardiace, ce duc la infarcte cerebrale;
- scăderea atenţiei, concentrării, a capacităţii de asimilare a noilor informaţii, a memoriei vizuale şi verbale şi a integrării motorii şi vizuale;
- ticuri, stereotipii verbale, motorii, ataxie, dificultăţi de mers ce pot să dispară după oprirea uzului.

Complicaţii neurologice

- utilizarea cronică este asociată cu degenerarea neuronală: multiple focare ischemice cerebrale, hemoragie cerebrală, infarctizări cerebrale, neuropatie optică, atrofie cerebrală, scăderea funcţiei cognitive, tulburări ale dispoziţiei, incoordonarea mişcărilor.

Complicaţii psihiatrice

- dezinhibiţie, deficit de atenţie, labilitate emoţională, impulsivitate, agresivitate, dispoziţie depresivă, anhedonie;

- psihoza datorată cocainei (stări delirante, halucinaţii, anxietate psihotică, absenţa *insight*-ului, asociate de obicei cu rezistenţa la tratamentul psihotrop);
- exacerbarea depresiei poate fi posibilă la utilizatorii de cocaină chiar şi după o singură utilizare.

Diagnosticul dual: dependenţa de cocaină este asociată cu tulburările de personalitate (antisocială, borderline), tulburări de anxietate, boala bipolară şi tulburare ciclotimică (aceşti pacienţi folosesc cocaina ca automedicaţie).

Tratamentul complicaţiilor psihiatrice este simptomatic (anxiolitice, antidepresive, antipsihotice atipice şi tipice).

Complicaţii sexuale:

- orgasm spontan;
- impotenţă, ginecomastie – chiar şi după oprirea uzului;
- disfuncţie erectilă şi ejaculatorie – la doze mari;
- dismenorée, galactoree, amenoree, infertilitate, anorgasmie.

Complicaţii perinatale:

- la copii ce se nasc – risc de malformaţii congenitale, mortalitate perinatală.

Tratament

Prima dificultate în tratamentul dependenţei la cocaină este evitarea *drop-out*-lui. Până la 80% din pacienţi părăsesc tratamentul. Retenţia în tratament este favorizată de tratamentul farmacologic al comorbidităţilor psihiatrice (dublul diagnostic)/somatice, de tratamentul intensiv (chiar internare) în prima săptămână, cu intervenţii terapeutice (în cazul tratamentului ambulator – semiambulator) 3-6 zile/săpt., consiliere şi psihoterapii de grup/familiale/maritale şi individuale asociate intervenţiilor psihofarmacologice. Asociere cu un grup de *self-help,* dacă este posibilă, este utilă, mai ales în stadiile precoce ale adicţiei, când se urmăreşte sobrietatea (inclusiv în raport cu alcoolul, deseori asociat).

Dacă se obţin câteva luni de abstinenţă, se pot rări intervenţiile, odată cu creşterea motivaţiei pentru tratament a pacientului. Pacienţii cu dependenţă severă necesită tratament rezidenţial (în unităţi specializate, comunităţi terapeutice) pe durate de cel puţin 90 zile. Cei cu complicaţii psihotice sau depresive, risc suicidar au nevoie de tratarea acestora înaintea începerii tratamentului specific. Aceeaşi abordare este necesară pentru cei cu complicaţii somatice (aritmii, infarct, infecţii etc.) sau cei cu polidependenţe, când se va proceda iniţial la detox ţintit pe dependenţa cea mai gravă.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC

O revistă Cochrane din 2003 (cit. Rastergar, Fingerhood, 2005) nu a găsit dovezi ale eficienţei clinice ale antidepresivelor (triciclice, bupropion), agoniştilor DA-ergici (amantadina, bromocriptina), antagoniştilor DA (olanzapina, risperidona, flupentixol, haloperidol) şi carbamazepinei, presupuse până atunci a avea un efect clinic.

Acelaşi studiu a arătat că intervenţiile de ordin psihologic (consiliere individuală şi de grup, grupurile de întrajutorare, terapia comportamentală) au cele mai mari şanse de îmbunătăţire a rezultatelor tratamentului. Nici selegilina şi ecopipam (antagonist D1) nu s-au dovedit eficiente clinic.

Desipramina (antidepresiv triciclic indisponibil la noi, larg utilizat în S.U.A.) este util, mai ales pentru pacienţi cu dependenţe uşoare (sub 1,2 g cocaină/săpt.) sau cu o complicaţie depresivă a dependenţei, în doze de 200-250 mg/zi întrucât reduce semnificativ consumul zilnic de drog. Se crede că desipramina ar reduce suprasensibilizarea indusă de cocaină la nivelul receptorilor DA-ergici post-sinaptici.

Anticonvulsivantul GABA – ergic **topiramat** (Topamax), dar şi **gabapentin** şi **valproatul** au redus, în trialuri clinice, consumul de cocaină. Efectul se datorează inhibiţiei de către GABA a eliberării de DA, principalul mecanism de întărire pozitivă exercitat de cocaină.

Agonistul GABA-B **baclofen** (Lioresal), utilizat în mod curent pentru efectul miorelaxant, pare promiţător prin diminuarea efectului de întărire al cocainei pe model animal şi diminuarea *craving*-ului la subiecţi umani în investigaţii imagistice. Un studiu placebo controlat a confirmat efectul baclofenului, la doze de 20 mg × 3 ori/zi.

Tiagabina, inhibitor al recaptării presinaptice de GABA, în doză de 24 mg/zi a avut efect de diminuare a *craving*-ului şi a consumului de cocaină. Alt anticonvulsivant, vigabatrina, inhibitor ireversibil al transaminei, enzimă de metabolizare a GABA, nu poate fi utilizat, datorită efectului advers legat de afectarea câmpului vizual, în utilizarea mai îndelungată, necesară în această dependenţă.

Disulfiramul, 250 mg/zi, a redus uzul de cocaină, dacă a fost combinat cu CBT, la pacienţii cu/fără asociere a abuzului de alcool. A dat rezultate bune în polidependenţa opioide – cocaină, la pacienţi concomitent trataţi în programe de substituţie cu metadonă/buprenorfină, fără diferenţe între pacienţii care abuzau sau nu şi de alcool. Datorită inhibiţiei dopamin – beta – hidroxilazei, care metabolizează DA, creşte DA sinaptică. Pe de altă parte disulfiramul creşte nivelul seric al DA. Ambele mecanisme generează un răspuns negativ, la o nouă administrare de cocaină, cu nelinişte, în loc de euforie, anxietate accentuată şi idei paranoiace, ceea ce explică, probabil, diminuarea consumului. La pacienţii care asociază alcoolul există şi un efect indirect, prin diminuarea ingestiei de alcool şi a nivelului de cocaethylen.

Modafinilul (Provigil) creşte activitatea glutamatului, ceea ce a dus la testarea lui ca agent *anticraving* în dependenţa de cocaină, în care are loc o depleţie de glutamat extracelular. Deşi a dat rezultate în diminuarea uzului, în doze de 200-400 mg/zi, nu a fost testat în administrare de lungă durată.

TERAPII DE SUBSTITUŢIE

Terapii de substituţie cu substanţe agonist-*like*. Această abordare pleacă de la premisa substituirii unui drog adictiv major, cu un substituent cu caracteristici farmacodinamice diferite, care să genereze o dependenţă mai uşoară şi mai controlabilă, după modelul substituţiei cu metadonă în cazul opiaceelor, sau cu *patch* de nicotină la fumători. În cazul cocainei, administrarea orală a redus uşor răspunsul subiectiv al dependenţilor care îşi administrau cocaină injectabilă. La dependenţii de cocaină care abuzează de alcool are loc trans-esterificarea cocainei în cocaethylen, un homolog activ şi metabolit al cocainei, care are o semiviaţă mai lungă decât cocaina, permiţând administrarea cocainei mai rar (odată pe zi sau chiar mai rar), ceea ce are ca efect diminuarea efectului de recompensă şi slăbirea întăririi pozitive la drog. La om cocaethylen este mai puţin potent decât cocaina, dar combinaţia simultană a acestui compus cu cocaina şi alcoolul la acelaşi individ este mult mai toxică, ceea ce face ca abuzul combinat al cocainei cu alcoolul să fie atent evaluat la cazul individual. Luându-se în considerare t 1/2 mai scăzut al cocaethylenei s-a testat administrarea ei i.v. şi s-a observat reducerea în intensitate a răspunsului subiectiv şi fiziologic, fără efecte cardiovasculare supraadăugate. Se presupune că astfel s-ar putea substitui prizele multiple zilnice de cocaină cu o administrare unică, ceea ce ar diminua efectul de întărire negativă la cocaină şi diminua intensitatea dependenţei, oarecum similar modelului cu metadonă din dependenţa la opiacee.

D – amfetamina (dexamfetamina, dextroanfetamina), utilizată ca şi modafinilul, în tratamentul ADHD, a avut rezultate modeste (doză de 60 mg/zi), în direcţia scăderii uzului de cocaină, în câteva studii *placebo* controlate.

Acupunctura reduce pe termen scurt uzul de cocaină, dar eficacitatea şi siguranţa pe termen lung nu au fost stabilite.

Vaccinul terapeutic generează anticorpi anticocaină a căror prezenţă reduce răspunsul euforic la cocaină la administrări ulterioare imunizării. Sunt necesare studii de siguranţă şi eficienţă clinică, pe lângă faptul că apare şi o problemă etică (persistenţa anticorpilor un număr de ani poate „deconspira" antecedentele adictive ale unui individ la un examen de rutină ulterior, pentru angajare etc., creându-i prejudicii nejustificate prin limitarea unor drepturi).

Amfetaminele

Timpul de înjumătăţire al amfetaminelor (aprox. 4 ore) este mai lung decât cel al cocainei (1 oră) şi de aceea perioadele de intoxicaţie acută (câteva zile) apar rar în comparaţie cu cocaina, cu perioade mai lungi de pauză între administrări.

Uzul amfetaminelor este posibil pe toate căile de administare (oral, intravenos, inhalator), adeseori amestecat cu alte substanţe psihoactive (dietilamida acidului lisergic, „ecstasy" - metilendioximetamfetamină).

Diagnostic

Semnele şi simptomele **intoxicaţiei acute cu amfetamine** (care cresc eliberarea de DA) sunt similare cu cele ale intoxicaţiei cu cocaină (care scade recaptarea DA). Se remit în 24-48 ore după consum.

Efecte generale:

- Efecte fizice de tip simpatomimetic: tahicardie, transpiraţii, piloerecţie, creşterea tensiunii arteriale, tahipnee, midriază, anorexie, greaţă, vomă, cefalee, uscarea mucoaselor.
- Simptome subiective: congestie facială bruscă în absenţa sedării, urmată de stimulare psihică şi în cele din urmă de o stare de inhibiţie neplăcută.
- Utilizare cronică de doze mari: fatigabilitate datorată deficitului de somn şi simptomelor depresive.
- Efecte toxice cardiace (dureri precordiale, dispnee, mai rar aritmii, infarct, cardiomiopatie);
- Efecte asupra comportamentului:
- Creşterea stării de alertă, a forţei, a activităţii verbale şi motorii, a stimei de sine, concentrării, a stării subiective „de bine", scăderea apetitului;
- Pe termen scurt, la utilizarea de doze scăzute: nelinişte, euforie, ameţeală, insomnii, uşoară confuzie, tremor, posibilă stare de panică, episoade psihotice, ameţeală.

La doze mari simptomele devin mai severe:

- Fugă de idei, creşterea stimei de sine, supraevaluarea forţei fizice, excitaţie, febră, transpiraţie;
- Ideaţie paranoidă (psihoza indusă de amfetamine), confuzie;
- Creşterea stării de alertă şi a forţei fizice, creşterea activităţii motorii şi verbale, a stimei de sine şi a capacităţii de concentrare, stare „de bine", scăderea apetitului şi a greutăţii.
- Pe termen scurt, la utilizarea de doze scăzute: nelinişte, euforie, ameţeală, insomnii, uşoară confuzie, tremor, posibilă stare de panică, episoade psihotice, ameţeală.

SUPRADOZA

Supradoza: febră, crize convulsive, hipotensiune arterială, acidoză, bradicardie, confuzie, diskinezii, distonii, comă, hemoragie cerebrală, moarte.

Utilizarea în timpul sarcinii conduce la următoarele efecte asupra nou-născutului:

- Deficit ponderal şi statural;
- Malformaţii cardiace şi ale palatului moale.

Perioada maximă de detecţie în testele de urină: cel puţin o zi, dar testele de rutină sunt insuficient de sensibile pentru a decela tipul de amfetamină.

Toleranţa şi dependenţa se dezvoltă rapid şi puternic.

Utilizarea cronică de amfetamine induce o psihoză caracterizată prin simptome paranoide (halucinaţii vizuale şi auditive), ce se remit la câteva săptămâni după încetarea utilizării de amfetamine.

SIMPTOME DE SEVRAJ

Simptome de sevraj: disforie (intensă şi obligatorie pentru diagnostic, după DSM IV – TR, alături de simptomele vegetative), letargie, oboseală, coşmaruri cu imagini vii şi colorate, insomnie/hipersomnie, apetit crescut, chiar insaţiabil, retard motor/agitaţie motorie, simptome anxioase, transpiraţii profuze, crampe musculare şi epigastrice. Sevrajul este dominat de stări depresive, cu atât mai severe cu cât dependenţa este mai veche şi dozele mai mari, când se pot însoţi de idei şi preocupări suicidare. Simptomele ajung la maximum de intensitate în 2-4 zile şi se remit într-o săptămână.

Diagnostic diferenţial

Hipertiroidia, feocromocitomul au tablou clinic asemănător. Simptomele depresive pot apărea la încetarea uzului de amfetamine (ca şi în cazul cocainei), iar stările psihotice/*delirium*-ul induse de amfetamine pot simula schizofrenia, alte tulburări psihotice. Episodul psihotic post amfetaminic se remite în circa 1 săpt. de tratament/întrerupere a administrării, uneori poate dura şi câteva luni (cazuri raportate pe pacienţi japonezi) şi pot reitera la o nouă administrare sau în stări de stres.

Complicaţii psihiatrice

Dependenţa la amfetamine poate induce următoarele tulburări:

- *Delirium,* care complică intoxicaţia acută, la doze mari şi consum cronic, cu privare îndelungată de somn, sau asocierea cu un alt drog/organicitate cerebrală preexistentă.
- Episod psihotic, schizoform/paranoiform, cu halucinaţii vizuale predominante, hipersexualitate, hiperactivitate, episoade de incoerenţă/confuzie, pierderea continuităţii asociaţiilor, dar fără alogie şi aplatizare afectivă (ca în schizofrenie). Se remite în câteva zile, cedează uşor după un scurt tratament cu haldol.
- Tulburarea afectivă este dominată de elaţie/manie/episod mixt, spre deosebire de sevraj, unde dispoziţia este disforică şi depresivă.

- Tulburare anxioasă de aspect obsesivo-fobic, anxios, fobic, paroxistic.
- Insomnie, deprivare de somn.
- Tulburări erectile şi de dinamică sexuală.

Tratament

Tratamentul care dă rezultate este doar CBT combinată cu psihoeducaţie. Sunt puţine date de evaluare a rezultatelor terapeutice. Se poate asocia bupropion şi medicaţie anticomiţială (vezi tratamentul dependenţei la cocaină). Este o dependenţă cu evoluţie cronică complexă, cu prognostic rezervat şi slabe resurse terapeutice.

Halucinogenele

„Psihedelicele" sau halucinogenele alterează conştienţa şi produc confuzie, halucinaţii auditive şi/sau vizuale, comportament violent, fără sedare. Halucinogenele includ **LSD** (dietilamida acidului lisergic), **mescalina** (alcaloid din butonii uscaţi din câteva specii de cactus), **psilocibina** (triptamina şi circa 100 de substanţe homologe provenind din circa 100 de specii de fungi din genul *Psilocybe genus*), **MDMA** şi anticolinergice (trihexifenidil – Artane, Romparkin). „Anestezicele disociative" (PCP – **fenilciclidină, etamina**) sunt incluse de unii autori în această categorie, deoarece au efecte clinice similare halucinogenelor.

Intoxicaţia acută

Intoxicaţia acută datorată halucinogenelor (ICD-10)

A. Criteriile generale pentru intoxicaţia acută trebuie îndeplinite;

B. Prezenţa comportamentului disfuncţional sau a tulburărilor de percepţie, evidenţiate de cel puţin una din următoarele:

1. anxietate şi senzaţie de panică;
2. iluzii auditive, vizuale sau tactile sau halucinaţii ce apar în plină stare de veghe;
3. depersonalizare;
4. derealizare;
5. ideaţie paranoidă;
6. idei de referinţă;
7. labilitatea dispoziţiei;
8. hiperactivitate;

9. acte impulsive;
10. atenţie scăzută;
11. afectarea funcţionalităţii persoanei.

C. Cel puţin două din următoarele semne trebuie să fie prezente:
1. tahicardie;
2. palpitaţii;
3. transpiraţie şi frisoane;
4. tremor;
5. vedere înceţoşată;
6. dilataţie pupilară;
7. incoordonare.

Intoxicaţia cu anticolinergice la persoane dependente poate induce halucinaţii, febră, piele şi mucoase uscate, facies congestionat şi alterarea funcţiei vizuale. La cei dependenţi ritmul de administrare este rareori mai frecvent de o administrare/ săpt., cu excepţia MDMA (la care poate apărea rar şi *craving*). Consumul este neregulat, episodic, limitat, lipsit de componenta comportamentală compulsivă. Toleranţa se dezvoltă după câteva administrări pentru anumite efecte ale drogului respectiv, iar dependenţa psihică este legată de efectul halucinogen şi dispoziţional. Poate apărea toleranţă încrucişată între LSD şi mescalină sau psilocibină. Starea de intoxicaţie se remite în 6-12 ore.

SUPRADOZA

Supradoza este rară, dar odată apărută induce agresivitate, manie sau, din contră, stupor sau catatonie sau chiar comă; poate să apară stopul cardiac/respirator. Intervenţiile eficace sunt reprezentate de administrarea de BDZ, quetiapină (50-100 mg *per os*) în cazul manifestărilor psihotice şi de încercările de liniştire şi calmare verbală a pacientului.

După încetarea administrării drogului nu apare sevraj fizic (nu avem criterii DSM/ICD pentru sevraj), ci doar fatigabilitate, disforie şi *craving*, similar situaţiei apărute după încetarea utilizării drogurilor stimulante.

Complicaţiile medicale pot fi importante (hiponatremie cu edem cerebral, hepatotoxicitate, hipertermie, AVC).

Complicaţii psihiatrice induse de halucinogene

- tulburare de dispoziţie (simptome maniacale, hipomaniacale, depresive tranzitorii, instabile, cu
- durată de minute - ore, pe durata *peak*-ului plasmatic al drogului şi dispariţie ulterioară; anxioase (simptome anxioase, chiar atacuri de panică);

- tulburarea persistentă de percepţie (recurenţe senzoriale vizuale, colorate la mescalină, *flash-back*-uri care reapar pentru câteva secunde, zile, săptămâni chiar luni, similare senzaţiilor iniţiale; pot apărea chiar după o unică administrare).

Tratament

Consilierea şi informarea pacientului asupra complicaţiilor medicale la pacienţii urmăriţi ambulatoriu şi tratamentul specializat la pacienţii internaţi. Uneori poate fi necesară anxioliză cu diazepam/alte BDZ, iar neurolepticele trebuie evitate pentru că pot augmenta simptomele psihotice, mai ales dacă sunt administrate în doze mari. Uneori pot persista recurent senzaţii vizuale, sau halucinaţii/*flash-back*-uri care necesită doar psihoeducaţie şi sprijin prin consiliere anxiolitică. Dacă apar simptome anxioase, chiar atacuri de panică administrarea de BDZ orale şi psihoeducaţie sunt suficiente.

MDMA (ecstasy)

Ecstasy (3,4-metilen-dioxi-metamfetamina) este o amfetamină sintetică (XTC, E, Adam, MDM, „Love drug"). MDMA, alături de PCP (fenilciclidina) şi ketamină este inclus în categoria drogurilor halucinogene.

Intoxicaţia acută

Intoxicaţia acută este similară cu intoxicaţia provocată de cocaină sau amfetamine.

- MDMA intră în categoria drogurilor halucinogene datorită potenţialului său de a declanşa psihoza, la doze mari.
- Există o tendinţă de utilizare a acestui drog în discoteci („raves"/muzică tehno).
- Efectul stimulant apare în 20-60 de minute după ingestia orală a unei doze moderate (50-125 mg) şi are o durată de 2-4 ore. Există o perioadă de latenţă de 2-6 ore înainte de revenirea la normal.
- Vârful de concentraţie plasmatică este atins la 2 ore după ingestia orală, iar nivele detectabile sunt găsite şi la mai mult de 24 de ore.

Toxicitatea neuronală pe neuronii serotoninici a fost observată pe modelul animal (spre deosebire de amfetamine unde sunt afectaţi neuronii DA). Observaţia a

fost confirmată pe subiecţi umani la PET, cu reducerea legării transporterului serotoninic de doi radioliganzi, în comparaţie cu subiecţii normali.

Toxicitatea acută poate fi fatală, ca şi în cazul methamfetaminei. Se datorează hiperactivării simpatice, cu tablou clinic dominat de anxietate, agitaţie, confuzie, mai rar episoade psihotice. Uneori apar aritmii, infarct miocardic, crize comiţiale, puseuri HTA severă, *stroke* ischemic/hemoragic, stupor, comă, moarte subită. Poate apărea sindrom hipertermic sever, cu progresie rapidă către coagulare intravasculară diseminată, rabdomioliză, insuficienţă renală, hepatică, exitus. Toate aceste fenomene nu sunt legate de doză, putând apărea după o unică administrare.

Efecte psihiatrice:
- Stimă de sine crescută;
- Capacitate de empatizare crescută;
- Efect afrodisiac (cel mai dorit dar şi cel mai rar efect);
- Capacitate de relaţionare şi socializare crescute;
- Euforie, creşterea forţei fizice şi emotivitate crescută;
- Efectele uzului îndelungat: anxietate, paranoia, depresie;
- Utilizarea pe termen lung a MDMA a fost urmată de deficit cognitiv (memoria pe termen lung şi scurt, hipoprosexie);

Efecte somatice secundare:
- La doze moderate (85-100 mg): tahicardie, tremor, greaţă, bruxism, transpiraţie;
- La doze mari (peste 100 mg): sensibilitate crescută la frig, lumină, culori puternice; vomă, uneori halucinaţii (rar), ataxie, nistagmus;
- Supradoză: tahicardie, scăderea sau creşterea tensiunii arteriale, palpitaţii, hipertermie, coagulare intravasculară diseminată, rabdomioliză, deshidratare, insuficienţă renală, extenuare, senzaţie de frig/căldură intensă, atacuri de panică, insomnie, reacţii agresive, stări psihotice (la doze foarte mari);
- Sindrom de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic, care netratat poate ajunge la crize comiţiale şi comă.

SEMNE DE SEVRAJ ŞI TOLERANŢĂ

Semne de sevraj şi toleranţă:
- Toleranţa se instalează rapid, odată ce dozele sunt crescute gradat;
- Sevrajul acut apare la 2-3 zile după utilizare şi este însoţit de efecte reziduale: dureri, rigiditate musculară, greaţă, cefalee, lipsa apetitului alimentar, vedere înceţoşată, mucoase uscate, insomnie;
- Efecte psihice ale sevrajului la substanţe asemănătoare amfetaminelor: depresie, anxietate, fatigabilitate şi dificultăţi de concentrare;
- Sevrajul la MDMA (substitut de amfetamină) este similar ca simptomatologie sevrajului la cocaină/amfetamină.

TRATAMENT

Tratamentul este identic cu cel al dependenţei la amfetamine.

PCP (fenciclidina)

PCP este un anestezic pentru uz veterinar, dar înainte de 1965 era utilizat de către anestezişti. A fost abandonată pentru că 20-50% din pacienţii anesteziaţi dezvoltau episoade de agitaţie şi halucinaţii în perioada post-operatorie. Fiind uşor de sintetizat a cunoscut o largă utilizare, ca drog *(angel dust)*, în SUA, mai ales la tineri, iar în 2005 prevalenţa *lifetime* în SUA mai era de 2,7%.

PCP poate fi depistată în urină timp de 7 zile după o singură administrare şi 2-4 săptămâni după utilizare cronică.

Farmacologia PCP. Ca orice halucinogen, acţiunea PCP este psihotomimetică şi priveşte mai mulţi receptori. S-a identificat chiar un receptor specific PCP, localizat în canalele ionice de Ca pendinte de complexul receptorial NMDA. La nivelul receptorului NMDA, activat de glutamat, cel mai excitator neurotransmiţător cerebral, PCP exercită acţiune inhibitorie prin legarea necompetitivă de receptorul PCP şi blocarea consecutivă a fluxului de cationi (Ca, Mg), determinând diminuarea percepţiei, memoriei, gândirii simbolice, funcţiei motorii, efect care nu poate fi corectat prin creşterea concentraţiei glutamatului. Administrarea PCP la pacienţi schizofreni exacerbează simptomele psihotice.

La nivelul sistemului DA-ergic inhibă transporterul DA diminuând recaptarea dopaminei în sinapse şi crescând activitatea DA-ergică. Această acţiune ar putea fi facilitată şi de inhibiţia tirosinhidroxilazei, astfel încât rezultă efectul psihotic-*like* al PCP, similar amfetaminelor şi cocainei, care face ca PCP, mai ieftină, să fie utilizată ca substituient al cocainei în traficarea acesteia din urmă. PCP inhibă şi recaptarea 5 HT, îi diminuază *turnover*-ul şi scade *firing*-ul neuronilor serotoninici şi probabil influenţează indirect şi sistemul receptorial opioid.

Intoxicaţia acută

PCP şi substanţele înrudite (ketamina) provoacă simptome „disociative": depersonalizare, derealizare, dezorientare, la care se asociază analgezie, ataxie, disartrie, HTA, tahicardie, rigiditate musculară, crize comiţiale/comă, hiperacuzie. Pot apărea stări stuporoase cu durata de ore, sau impulsivitate, heteroagresivitate imprevizibilă (raptusuri), agitaţie psiho-motorie, cu manifestări psihotice paranoide bizare, stări catatoniforme, iar funcţionarea socială este profund perturbată. Aspectul clinic mimează un episod acut de schizofrenie paranoidă, de care trebuie făcut diagnosticul diferenţial, ceea ce este de multe ori extrem de dificil. Aceste simptome sunt şi

criteriile DSM IV – TR pentru intoxicaţie, pentru dependenţă nespecificându-se criterii speciale, ci doar cele generale ale oricărei dependenţe de o substanţă.

Episodul psihotic după o doză unică poate dura 4-6 ore. La utilizatorii cronici de PCP poate dura zile - 4-6 săptămâni, chiar după o singură nouă doză, starea pacientului necesitând internarea, cu atât mai mult cu cât nivelul seric/excreţia urinară pot fi foarte mici şi nedetectabile, îngreunând mult diagnosticul. Dezvoltarea episodului psihotic nu este regulă în intoxicaţia cu PCP, frecvenţa sa fiind relativ mică.

TABLOUL CLINIC SOMATIC AL INTOXICAŢIEI

Nistagmusul (orizontal/vertical/rotator) a fost descris la peste jumătate din pacienţi. Alte semne neurologice sunt: reflexe osteo-tendinoase exagerate, crize GM, status epileptic, distonii localizate, rigiditate generalizată, grimase faciale, atetoză. Sunt prezente uneori leziuni corporale grave, datorate agitaţiei în cursul căreia pacientul se accidentează în mod repetat şi pe care nu le percepe datorită diminuării sensibilităţii dureroase, continuându-şi conflictualitatea fără să ţină cont de rănile pe care le are.

HTA poate dura zile, chiar după remisiunea stării de intoxicaţie acută, se însoţeşte de tahicardie, hipotermie, rabdomioliză (datorată contracturilor musculare, traumatismelor secundare comportamentului agitat şi violent), mioglobinurie şi insuficienţă renală.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul pozitiv este îngreunat de tulburările cognitive, care afectează atenţia şi memoria astfel încât relaţiile anamnestice ale pacientului devin neclare, *screening*-ul urinar precizând de cele mai multe ori originea intoxicaţiei. Uneori nici pacientul nu ştie că a consumat PCP, aceasta fiind adăugată în mod ocult de cei care manufacturează diversele forme de comercializare (ţigări, prafuri) ale marijuanei sau cocainei, dat fiind că este mai ieftină şi mai uşor de procurat.

Nistagmusul, ataxia, existenţa leziunilor corporale, consecutive agitaţiei şi pe care pacientul nu le reclamă datorită analgeziei induse de drog pot fi sugestive pentru diagnostic. Dacă urina este alcalină, drogul nu va fi depistat la *screening*-ul toxicologic. Prezenţa în urină a PCP la utilizatorii cronici durează până la 30 de zile după ultima doză.

Rezultate fals-pozitive pot apărea ca urmare a prezenţei venlafaxinei, O-desmethylvenlafaxinei sau dextrometorphanului. Sunt crescute, de obicei, valorile creatinkinazei şi transaminazelor.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu:

- schizofrenia (nu trebuie omis faptul că stările psihotice induse de PCP pot dura chiar o lună şi jumătate), episoadele psihotice din cadrul tulburărilor de

spectru schizofren, epsioadele maniacale. Anamneza, examenul toxicologic şi răspunsul terapeutic la antipsihotice, mai bun, al simptomelor psihotice din schizofrenie şi manie ajută diferenţierea;
- psihoza indusă de LSD se distinge de cea indusă de PCP prin prezenţa synesteziei (auzul colorat), caracteristică celei dintâi;
- în cazul prezenţei semnelor neurologice induse de PCP trebuie eliminate encefalitele, stările post-ictale, traumatismele cranio-cerebrale, tulburările metabolice primare;
- doar în cadrul sindromului de sevraj la hipnotice-sedative poate apărea nistagmusul, dar anamneza, examenul toxicologic vor ajuta diagnosticul;
- sindromul neuroleptic malign trebuie diferenţiat de hipertermia şi rigiditatea musculară induse de PCP cu ajutorul anamnezei, toxicologiei, cu atât mai mult cu cât putem întâlni în practică un diagnostic dual de dependenţă la PCP asociat unei schizofrenii în tratament antipsihotic, care să se complice cu sindromul neuroleptic malign.

EVOLUŢIE

Intoxicaţia acută se remite treptat în 5-21 de zile, după care mai persistă doar simptomele psihotice, care pot dura şi 6 săptămâni, remisiunea lor depinzând de tratamentul antipsihotic. Pot să persiste *flash-back*-uri pe măsură ce PCP (extrem de lipofilă) se eliberează din depozitele lipidice. Odată psihoza remisă, probabilitatea recăderii este mare.

TRATAMENT

Efectul antipsihoticelor incisive (haloperidol, pimozid) este mai bun ca al clorpromazinei, dar ramâne controversat. Antipsihoticele scad pragul convulsivant, crescând riscul crizelor GM, dar un alt efect secundar al acestei clase, cel alfa-blocant poate scădea HTA, ceea ce este de dorit în intoxicaţia cu PCP. S-a mai utilizat clozapina în stările psihotice induse de PCP. BDZ reduc agitaţia, violenţa, iar lamotrigina a avut efect benefic în psihoza indusă de ketamină. Intervenţii scurte de consiliere care să informeze pacientul despre consecinţele dramatice ale acestei adicţii pot da bune rezultate în augmentarea motivaţiei de abstinenţă.

CANABIS

Canabisul este cultivat pe tot globul. Substanţele de abuz derivate din canabis sunt marijuana şi haşişul, iar componenta psihoactivă se numeşte tetrahidrocannabinol (THC).

Epidemiologie. Marijuana este cel mai utilizat drog ilicit din lume. De exemplu, 95 milioane de americani cu vârsta peste 12 ani l -au încercat măcar o dată şi 3 din 4 utilizatori de droguri ilicite au raportat uzul de marijuana în luna precedentă (ONDCP, 2005). Astăzi marijuana este utilizată de cel puţin 2 ori mai mult decât în anii '80. Conform NIDA nivelele medii de THC din preparatele de pe piaţa neagră au crescut de la 3,5% în 1985 la 7% în 2003 (ONDCP, 2005). Prevalenţa consumului în momentul cercetării (cel puţin odată) la tinerii de 15-16 ani în unele ţări europene (*ESPAD Report,* 1999): Cehia, Franţa, UK 35%, Irlanda 32 %, Olanda 28%, Italia, Slovenia 25%; prevalenţa în luna precedentă: Franţa 22%, Cehia, UK 16%, Irlanda 15%, Polonia 7%; prevalenţa la aceeaşi populaţie 4 ani mai târziu (*ESPAD,* 2003): Cehia 23%, Franţa 38%, UK 38%, Irlanda 39%, Olanda 28%, Italia 27%, Slovenia 36%.

Farmacologia canabidoizilor

Au fost identificaţi cel puţin doi receptori canabinoidici specifici: – CB1 exprimat pe corpul şi prelungirile neuronale, mai abundent în creier decât receptorii DA şi opioizi, mai dens reprezentaţi în striat, pallidus, substanţa neagră, hipocamp, cerebel; – CB2, predominant reprezentaţi în celulele sistemului imun, modulează răspunsurile inflamatorii. Ambii sunt cuplaţi cu proteina G inhibitoare şi inhibă adenilyl ciclaza şi alte kinaze. CB1 pare să participe la numeroase mecanisme ale semnalizării neuronale, fiind şi un inhibitor presinaptic al canalelor de Ca şi activator al celor de K şi mediază efectele psihologice şi comportamentale ale THC. THC este constituentul activ primar din canabis, alături de alţi agonişti (canabidiol). THC este probabil agonist parţial al acestor doi receptori. Există şi numeroşi endocanabidoizi (anandamida, virodhamina, nolantin, 2-arachidonoglycerol sau 2-AG), derivaţi ai acidului arachidonic, care sunt liganzii naturali, endogeni ai acestor doi receptori. Acest sistem endocanabidoid are rol de modulare a neuroplasticităţii datorită acţiunii antioxidante a THC şi canabidiolului, protejând structurile şi unele funcţii ale unor circuite cerebrale, de unde importanţa lor pentru reglarea homeostatică a unor comportamente vitale (somnul, mâncatul, reproducerea etc.). Modulează de asemenea funcţia imună, patul vascular, motilitatea gastrointestinală, nocicepţia, dar şi menţinerea homeostaziei emoţionale, ca de exemplu extincţia amintirilor neplăcute. Participarea THC la potenţialul adictiv al marijuanei reiese din creşterea eliberării DA în nucleul *accumbens* pe care o determină. În plus, prin cuplarea la alte sisteme de neurotransmisie (GABA, glutamat, sistemul cholinergic) acţiunea facilitatoare a generării dependenţei este augmentată (Tanda, Goldberg, 2003).

Printre efectele intoxicaţiei cu canabis se află diminuarea rapidă a memoriei de fixare care se datorează abundenţei de receptori CB1 din hipocamp, sediu important al memoriei.

Criteriile de intoxicaţie acută cu canabinoide (ICD - 10)

A. Criteriile generale pentru intoxicaţia acută trebuie îndeplinite;
B. Prezenţa comportamentului disfuncţional sau a tulburărilor de percepţie, evidenţiate de cel puţin una din următoarele:
   1. euforie sau dezinhibiţie;
   2. anxietate sau agitaţie;
   3. suspiciozitate sau ideaţie paranoidă;
   4. distorsionarea timpului (Senzaţia că timpul trece foarte încet şi/sau fugă de idei);
   5. afectarea capacităţii de judecată;
   6. atenţie scăzută;
   7. afectarea timpilor de reacţie;
   8. iluzii auditive, vizuale sau tactile;
   9. halucinaţii cu păstrarea capacităţii de orientare;
   10. depersonalizare;
   11. afectarea funcţionalităţii persoanei.
C. Cel puţin unul din următoarele semne trebuie să fie prezent:
   1. apetit crescut;
   2. mucoase uscate (exemplu gură uscată);
   3. hiperemie conjunctivală;
   4. tahicardie.

DSM IV – TR specifică criterii pentru *intoxicaţia complicată cu delirium*, dar, în fapt asocierea aceasta este foarte rar raportată în clinică. Aceste criterii sunt: tulburarea conştiinţei, cu reducerea clarităţii perceperii realităţii înconjurătoare, disfuncţie cognitivă mai accentuată decât cea obişnuită din intoxicaţia acută (deficite mnezice, de limbaj), simptome care apar în ore – zile, fluctuează în cursul zilei şi se asociază intoxicaţiei specifice.

Dependenţa fizică

Dependenţa fizică este controversată. Sevrajul poate apărea însă la indivizii cu uz îndelungat la care se întrerupe brusc cunsumul şi constă în: disconfort fizic, anxietate, insomnie, simptome depresive, tulburări de apetit, iritabilitate. DSM IV nu specifică criterii pentru sevrajul la canabis, dar acceptă toleranţa „la majoritatea efectelor canabisului la utilizatorii cronici de canabis. Au fost raportate simptome de sevraj, dar nu s-a demonstrat convingător că sunt clinic semnificative" (p. 216). Practica clinică oferă argumentul conform căruia pacienţii, mari consumatori, solicită tratament pentru un sindrom de sevraj, după oprirea bruscă a consumului de marijuana (Budney, 1999), iar alţi autori cred că sevrajul este tot atât de adevărat ca şi la

alcool, sedative, stimulente, sau opiacee (Morgenstem, 1994). Pe de altă parte, *dependenţa fizică nu este nici necesară, nici suficientă pentru a diagnostica această dependenţă*. Dependenţa constă din ansamblul de comportamente şi simptome caracteristice unui individ care este preocupat numai de procurarea drogului, pe care îl consumă în cantităţi crescânde, în ciuda dorinţei de a se opri, are probleme de sănătate din acestă cauză, manifestă toleranţă şi semne de sevraj, ceea ce se întâmplă şi în cazul consumatorilor permanenţi de canabis.

Diagnostic

Un metabolit al THC-ului poate fi detectat în urină după cum urmează:
- o singură utilizare – detectabil până la 3 zile;
- utilizare zilnică – detectabil până la 10 zile;
- utilizatori cronici de cantităţi mari – detectabil până la o lună.

Complicaţii medicale

Complicaţii pulmonare: *wheezing*, tuse, producţie de spută similară producţiei utilizatorilor de tutun.

Complicaţii cardiovasculare: tahicardie, hipertensiune; la doze mari predomină bradicardia, hipotensiunea ortostatică.

Complicaţii psihiatrice

- **deficitul cognitiv** (scăderea memoriei de fixare, a mobilităţii şi susţinerii atenţiei, dificultăţi în luarea deciziilor complexe) apare la utilizatorii cronici, de doze mari, ce au început utilizarea înaintea vârstei de 17 ani; se însoţeşte de alterări funcţionale imagistice în lobul frontal, sistemul limbic, cerebel; nu se ştie dacă aceste alterări se remit după încetarea consumului de marijuana; nu apare la toţi indivizii;
- unele studii au găsit o asociaţie (poate fi o relaţie cauzală) între uzul de marijuana şi **depresie, anxietate, psihoză**, iar DSM IV specifică criterii pentru **tulburarea psihotică** şi **anxioasă** indusă de canabis;
- **sindromul „amotivaţional"** (lipsa motivaţiei, ambiţiei, capacităţii de a opta în decizii importante de viaţă) este controversat (se bazează doar pe cazuri clinice, nu a fost obiectivat de nici o cercetare de laborator, evaluare psihodiagnostică), apare în orice caz doar la consumatorii cronici şi trebuie considerat, probabil, doar un simptom al abuzului cronic; sunt observaţii care susţin remiterea lui la circa 4 săptămâni după încetarea consumului.

TRATAMENT

Dependenţa fizică de canabis poate fi slabă, dar dependenţa psihică poate necesita intervenţii psihoterapeutice. Sevrajul la marijuana induce creşterea severităţii *craving*-ului, furiei, agresivităţii, iritabilităţii, insomniei, apetitului scăzut şi stresului emoţional, iar acest lucru poate determina eşecul încercărilor de a renunţa la utilizarea drogului. În momentul de faţă nu există un tratament cu eficacitate dovedită farmacologic pentru dependenţa de marijuana. Nici un agent psihofarmacologic testat (valproatul, fluoxetina, bupropionul, nefazodona, pemolin pentru ADHD asociată adicţiei la canabis, litiul) nu a redus uzul de canabis. Tratamentul farmacologic se adresează mai degrabă diagnosticului dual şi nu dependenţei şi acţiunii anti-*craving*.

Conduitele de reabilitare (suportul motivaţional obţinut prin psihoterapie individuală, de familie, de grup) susţinute de motivaţia puternică a pacientului sunt singurele intervenţii eficace terapeutic. Nici o formă de psihoterapie nu s-a dovedit superioară celorlalte, cu excepţia utilizării voucherelor adiacente uneia sau alteia din psihoterapii (în special psihoterapiei cognitiv-comportamentale), iar psihoterapiile de durată nu s-au dovedit mai eficiente decât cele scurte.

INHALANTE

DSM IV – TR include tulburările datorate inhalării de hidrocarburi alifatice şi aromatice, mai rar halogenate, precum şi alţi compuşi volatili care conţin esteri, ketone şi glicoli. Alte substanţe consumate pe această cale sunt incluse la categoria halucinogene (nitritul de nutil şi amil, oxidul de azot).

EPIDEMIOLOGIE

Prevalenţa cea mai mare se întâlneşte la „copiii străzii", atât în SUA, cât şi în Brazilia, Spania sau România. În SUA prevalenţa pe o lună a fost 0,4% şi prevalenţa *lifetime* la subiecţii cu vârsta de peste 12 ani a fost 5,7% (*National Household Survey,* 1997). În România prevalenţa în momentul cercetării a fost de 2% la populaţia de adolescenţi care împlinea 16 ani în 2003 (*ESPAD Report,* 2003).

Intoxicaţia acută

Se manifestă prin tulburări comportamentale care debutează brusc şi sunt însoţite de mirosul unor solvenţi organici şi accesoriile adiacente utilizării lor. Apar imediat după inhalare şi se remit în câteva ore.

TABLOU CLINIC

Tablou clinic: – *simptome psihice:* excitaţie motorie, euforie, dezorientare, dificultăţi cognitive, lentoare progresivă, halucinaţii vizuale/auditive, iluzii, modificări de schemă corporală, idei delirante fragmentare, instabile; – *simptome neurologice:* incoordonare motorie, nistagmus, diminuarea reflexelor, dizartrie, ataxie, crize comiţiale, mialgii, dublă viziune; – *simptome generale:* aritmii, dispnee datorată bronhospasmului, presiune toracică, iritaţie oculară, rinoree, tuse, *rush* perioral, greaţă, vomă, diaree, inapetenţă, letargie care poate progresa către comă. Pot apărea stop cardiac, arsuri accidentale, asfixie prin aspiraţia vomei, sufocare cu punga de plastic.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu alte intoxicaţii (anamneza tranşează cel mai direct diagnosticul, ca şi prezenţa halenei caracteristice, reziduuri ale substanţei pe piele/haine), sau cu dependenţe multiple. Intoxicaţia poate fi însoţită de complicaţiile psihiatrice (psihotice, anxioase, de dispoziţie, *delirium*) care se vor diferenţia după sindromul dominant prezent în tabloul clinic.

DEPENDENŢA ŞI ABUZUL

Se manifestă prin prezenţa unor repetate episoade de intoxicaţie acută. Dependenţa este controversată, DSM IV nespecificând criterii pentru dependenţă. 10-17% din subiecţii care abuzează de inhalante descriu totuşi simptome minore de sevraj (anxietate, nelinişte, semne minore de tip simpaticomimetic), care nu au relevanţă clinică. ICD-10 vorbeşte de un sindrom de dependenţă la inhalante.

COMPLICAŢII

Complicaţii somatice:

- cardiace: aritmii, fibrilaţie ventriculară fatală, cardiomiopate;
- hepatice: hepatită toxică, insuficienţă hepatică (tricloroetilen, cloroform);
- renale: glomerulonerfrită, leziuni renale secundare rabdomiolizei;
- hematologice: methemoglobinemie (după compuşi nitrici, clorură de metilen);
- neurologice: neuropatie periferică (după compuşi care conţin Pb), diminuarea acuităţii mirosului;
- sarcină: naşteri premature, retard în dezvoltarea fătului.

Complicaţii psihiatrice:

- tulburarea psihotică *(delirium,* episoade schizoforme);
- tulburarea de dispoziţie (labilitate emoţională);

- tulburarea anxioasă (anxietate generalizată, episoade de panică) poate apărea la un pacient la care episodul de intoxicaţie, care este de scurtă durată, s-a remis;
- demenţa persistentă poate apărea după uz cronic de toluen, la vârsta medie de 29 de ani, cu atrofie cerebrală, în special a substanţei albe la investigaţia RMN; asociază de obicei abuzul de alcool şi traumatisme craniene frecvente; clinic se poate însoţi de halucinaţii, delir intens.

EVOLUŢIE, PROGNOSTIC

Tulburarea este rar întâlnită la adulţi, fiind mai curând o etapă tranzitorie, la copiii de 10-12 ani şi adolescenţi, a experienţelor adictive. Deşi este greu de cuantificat, se pare că există o toleranţă la aceste substanţe, care duce la creşterea cantităţii inhalate, iar comportamentul focalizat excesiv pe procurarea substanţelor este caracteristic dependenţelor, cu continuarea uzului în ciuda consecinţelor negative resimţite de subiecţi. Sunt date care sugerează risc crescut la cei care au avut tulburarea dezvoltată mai târziu sau, la vârsta adultă, tulburare antisocială de personalitate sau alte adicţii.

TRATAMENT

Nu există antidot pentru supradoza cu inhalante. Deşi calea de administrare implică risc mai mic de supradoză, în comparaţie cu administrarea drogurilor pe cale venoasă de exemplu, aşa cum afirmă Schuckit (2000, p. 16) „orice pacient care a luat suficient de mult drog pentru a-şi compromite semnele vitale (de exemplu TA) trebuie considerat ca având o supradoză sau o reacţie toxică. Semnele asociate de confuzie şi/sau halucinaţii/deliruri este probabil că se vor remite odată ce supradoza este corect tratată". Ceea ce în această intoxicaţie se poate întâmpla, cu evoluţie chiar către comă. În aceste cazuri, rare, se tratează tulburările de ritm sau alte simptome cu risc vital şi se asistă respiraţia în servicii adecvate. Dacă sunt simptome psihotice asociate sunt indicate doze adecvate de antipsihotice, diazepam sau carbamazepină.

Glosar de termeni legaţi de utilizarea substanţelor psihoactive (ICD - 10, WHO, 1994).

Intoxicaţia acută: stare reversibilă ce urmează unei administrări recente a unei substanţe psihoactive şi constă în modificări ale nivelului conştienţei, cogniţiei, percepţiei, afectivităţii sau comportamentului. Această tulburare este datorată abuzului sau dependenţei şi nu se aplică la nicotină.

Dependenţă: un *pattern* repetitiv de autoadministrare compulsivă a unei substanţe psihoactive, ce duce la toleranţă şi sevraj.

Uz dăunător: un *pattern* de utilizare a unei substanţe psihoactive ce cauzează afectarea sănătăţii fizice sau mentale.

Uz periculos (uz la risc): un *pattern* de utilizare a unei substanţe psihoactive ce creşte riscul unor consecinţe dăunătoare pentru utilizator.

Abuz: uz persistent sau sporadic, non-terapeutic al unei substanţe psihoactive, în ciuda problemelor semnificative cauzate de acest uz. Criteriile pentru dependenţa de o anumită substanţă nu sunt îndeplinite. Abuzul nu implică utilizarea regulată a unei substanţe (de exemplu, uzul compulsiv nu este prezent).

Dependenţă psihologică: nevoia subiectivă de utilizare a unei substanţe sau prezenţa unui anumit comportament (exemplu, jocul de noroc) pentru a menţine senzaţia de satisfacţie sau pentru a evita disconfortul, independent de simptomele de sevraj sau toleranţă. Persoana dependentă se simte frustrată de lipsa substanţei sau a comportamentului adictiv.

Dependenţa fizică (fiziologică): starea de neuroadaptare ce rezultă în urma stopării uzului anterior, repetat, continuu al unei substanţe, manifestată prin simptome fizice (somatice) intense (sevraj/sindrom de abstinenţă), caracteristice acelei substanţe.

Bibliografie

Baker J.R., Jin C.Y., McCance, Katz E.F. – Substance abuse: cocaine use disorder, in: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.) – *Psychiatry,* 3-rd ed, vol. 1, pp. 1058-1089, Wiley, 2007.

Drug misuse and dependence – *Clinical guidelines on clinical management,* Dept. of Health, Scottisch Office Dept. of Health, Welsh Office, Dept. of Health and Social Services, Northern Ireland, 1999.

Jaffe J.H., Knapp C.M., Ciraulo D.A. – Opiates: clinical aspects. În: Lowinson J.H., Ruiz P., Millman R.B., Langrod J.G. (Eds.) – *Substance abuse: a comprehensive textbook,* ed. a III-a, Baltimore, Williams&Wilkins, 1997, pp.158 – 166.

Kleber H.D. – Opioids: detoxification, in: Galanter M., Kleber H.D. (eds.) – Textbook of substance abuse treatment, Am Psychiatric Press, Inc, 1997, pp 191-208.

Kosten T.R. – *General approaches to substance and polydrug use disorders,* in: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.), Psychiatry, ed. a III-a, vol. 1, 957-970, Wiley, 2007.

Kosten T.R, Fiellin D.A. – Buprenorphine for office – based practice: consensus conference overview, *Am J Addict.,* 2004, vol 13, suppl 1, S1 – S7.

Lintzeris N., Ritter A., Panjari M., Clark N., Kutin J., Bammer G. – Implementing buprenorphine treatment in community settings in Australia: experience from the buprenorphine implementation trial, *Am J Addict.,* 2004, vol 13, suppl 1, S29 – S41.

Mack A.H, Franklin J.E, Frances R.J. – *Concise guide to treatment of alcoholism & addictions,* second ed., Am Psychiatric Publ, Inc, 2001.

National Institute of Drug Abuse National Survey, 2004, www.drugabuse.gov

Pomara N., Tun H., DaSilva D., Deptula D., Greenblatt D.J. – The acute and chronic performance effects of alprazolam and lorazepam in the elderly: relationship to duration of treatment and self – rated sedation, *Psychopharmacology Bull,* 1998, 34 (2): 139-153.

Prelipceanu D. (ed.) – *Ghid clinic de tratament substitutiv al dependenţei la opiacee,* UNODC, Edit. ARPP, 2010.

Prelipceanu D. – Opioid abuse, în: Jarema M. (ed.) *Practical aspects of psychiatry, A manual for general practitioners and psychiatrists in trainig,* Amepra, s.r.o., Prague, 2009, p. 225-237.

Prelipceanu D., Voicu V. (eds.) – *Abuzul şi dependenţa de substanţe psihoactive,* Infomedica, 2004.

Prelipceanu D. (ed.) – *Ghid de tratament în abuzul de substanţe psiho-active,* ed. a II-a, Pompidou Group, Council of Europe, Edit. Infomedica, 2002.

Preston A. – *The methadone briefing.* Island Press, UK, 1996.

Rastegar D.A, Fingerhood M.I. – *Addiction medicine: an evidence – based handbook,* Lippincott Williams&Wilkins, 2005.

Schuckit M.A. – *Drug and alcohol abuse,* ed. a 5-a, Kluwer Academic/Plenum Publ., 2000.

Sevarino K.A. – Substance abuse: amphetamine use disorders. În: Tasman A, Kay J, Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.) – *Psychiatry,* ed. a III-a, vol. 1, 1005-1018, Wiley, 2007.

Tasman A., Kay J., Lieberman J.A. (eds) – *Pocket companion to accompany psychiatry,* WB Saunders Co., 1998.

The ESPAD 2001, 2003 – *Alcohol and other drug use among students in 35 European countries.* (Hibell B., Andersson B., Bjarnason T., Ahlstrom S., Balakireva O., Kokkevi A., Morgan M.). The Swedish Council for information on alcohol and other drugs (CAN), Council of Europe, Co-operation group to combat drug abuse and illicit trafficking in drugs (Pompidou Group), 2001, 2003.

US Office of National Drug Control Policy (ONDCP) *Marijuana fact sheet;* www.drugwatch.org/Cannabis%20statistics%20.htm..

Valkenburg Ch., Akiskal N.S. – Which patients presenting with clinical anxiety will abuse benzodiazepines? *Num Psychopharmacol Clin Exp,* 1999, 14, 545-551.

WHO. The ICD – *10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneva, World Health Organization,1992.

WHO. – *Lexicon of alcohol and drug terms.* Geneva, World Health Organization, 1994.

Woody G.E, Fudala P.F. – Substance abuse: opioid use disorders. In: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.) – *Psychiatry,* ed. a III-a, vol. 1, p. 1170-1185, Wiley, 2007.

Woody G.E, Fudala P.F. – Substance abuse: opioid use disorders. In: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.) *Psychiatry,* ed. a III-a, vol. 1, p. 1170-1185, Wiley, 2007.

Schizofrenia

M. Ladea

DATE ISTORICE

Conceptul modern al schizofreniei a fost conturat de către Kraepelin în 1896. El a făcut diferenţa între schizofrenie, psihoza maniaco-depresivă şi demenţa asociată cu vârsta înaintată, pe care mai târziu a denumit-o boală Alzheimer. Kraepelin a folosit termenul de *„dementia praecox"* pentru a descrie o afecţiune deteriorativă, cu debut timpuriu, evoluţie cronică şi afectare socială şi funcţională marcată, fiind un proces mai degrabă înnăscut decât dobândit. Simptomele caracteristice includeau halucinaţiile, experienţele de influenţă, perturbările de atenţie, înţelegere şi curs al gândirii, tocire afectivă şi elemente catatonice. El a identificat trei forme de schizofrenie: paranoidă, hebefrenică şi catatonică.

În 1911, Bleuler a introdus termenul de *schizofrenie* (scindare, disociere a minţii) şi a împărţit simptomele în disfuncţii psihologice primare sau *fundamentale* (asociaţii afectate, afect modificat, ambivalenţă, autism – cei patru „A") şi disfuncţii *secundare* (idei delirante şi halucinaţii), pe care le-a considerat ca fiind rezultatul primelor.

Tot în 1911, Karl Jasper a introdus ideea că simptomele psihopatologice sunt organizate pe straturi şi niveluri, de la „profund" spre „superficial", incluzând astfel simptomele organice, apoi simptomele schizofreniei, cele afective şi cele nevrotice, cele mai superficiale fiind simptomele legate de tulburările de personalitate. Atunci când erau prezente concomitent simptome de la niveluri diferite, diagnosticul se punea pe baza simptomelor de la nivelul cel mai profund.

În 1959, Kurt Schneider a conceput o listă cu *simptome de prim rang* şi *simptome de rangul al doilea*, care să permită stabilirea rapidă a unui diagnostic operaţional. Simptomele de prim rang sunt: sonorizarea propriilor gânduri, inserţia sau retragerea gândurilor, halucinaţii auditive contradictorii sau halucinaţii comentative, influenţe exterioare asupra corpului, fenomene de influenţă asupra gândurilor,

transmiterea gândurilor, percepţii delirante, influenţe exterioare asupra sentimentelor, impulsurilor şi actelor voliţionale. Dacă cel puţin unul dintre simptomele de rangul întâi era prezent, în absenţa unei afecţiuni organice, a unei tulburări afective persistente sau a unei intoxicaţii cu diverse substanţe, era suficient pentru a se pune un diagnostic de schizofrenie.

Strauss propune termenii de simptome pozitive şi negative în actualul concept, simptomele pozitive fiind reprezentate de halucinaţii, idei delirante şi gândire dezorganizată, iar simptomele negative de tocire afectivă, retragere emoţională şi deficite cognitive.

Crow, plecând de la predominanţa simptomelor pozitive sau respectiv negative, propune două tipuri de schizofrenie. Tipul I este caracterizat prin dezechilibru biochimic, simptome predominant pozitive, răspuns favorabil la tratament, iar tipul II, prin pierdere de ţesut cerebral şi simptome predominant negative.

EPIDEMIOLOGIE

Instrumente de evaluare

Conceptele diagnostice, clasificările şi instrumentele de evaluare sunt esenţiale în cercetarea epidemiologică a schizofreniei, întrucât au rolul de a diminua posibilele variaţii ale rezultatelor studiilor individuale, datorate diferitelor concepte şi practici diagnostice.

Studiul Internaţional – Pilot asupra Schizofreniei efectuat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (*International Pilot Study of Schizophrenia*, IPSS) examinează variaţia diagnosticului în nouă culturi diferite, aplicând o clasificare standard, denumită CATEGO, diagnosticelor clinice efectuate de psihiatrii din centre diferite. Cei mai mulţi psihiatri au utilizat concepte diagnostice similare, care corespundeau în general definiţiilor descriptive ale tradiţiei Kraepelin-Bleuler. S-au constatat două excepţii notabile: Statele Unite şi fosta URSS, care aplicau criterii mai largi. În majoritatea celorlalte centre, nucleul diagnostic al schizofreniei nu pare să fi suferit schimbări majore în timp.

Materialul original din 1908 obţinut de Kraepelin a fost reanalizat, constatându-se că datele clinice privind *dementia praecox* şi psihoza maniaco-depresivă pot fi codificate cu ajutorul sindroamelor din cadrul PSE-CATEGO (Examinarea Stării Prezente, Present State *Examination*) şi că acordul dintre diagnosticul de *dementia praecox* din 1908 şi clasificarea CATEGO a aceloraşi cazuri este de 88,6%. Deci, deşi nucleul conceptului de schizofrenie a rămas constant, periferia sa a devenit mai difuză prin încorporarea unor entităţi ca tulburarea schizoafectivă, tulburarea schizofreniformă, tulburările psihotice scurte.

Pentru ameliorarea reproductibilităţii rezultatelor obţinute în studiile din diferite ţări şi culturi au fost propuse, de-a lungul timpului, mai multe sisteme diagnostice operaţionale, considerate universale, printre care: criteriile Saint Louis şi Criteriile Diagnostice de Cercetare *(Research Diagnostic Criteria, RDC).* Cele mai răspândite sunt ediţiile succesive ale DSM, ultima fiind DSM IV-TR (Manualul diagnostic şi statistic al tulburărilor mentale, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) şi cele ale ICD, ultima fiind ICD-10 (Clasificarea internaţională a maladiilor, International Classifications of Diseases).

Actualmente se consideră că schizofrenia este doar una dintre modalităţile de expresie a unei vulnerabilităţi care poate conduce şi la alte patologii numite „de spectru". Global, cercetările nosografice conduc la ideea că schizofrenia este o tulburare cu contururi greu de definit, acoperind o mare heterogenitate clinică şi etiologică.

Utilizarea sistemelor diagnostice operaţionale combinate cu practica interviurilor structurate sau semistructurate constituie în prezent modalitatea optimă de abordare într-o cercetare, până când entităţile nosologice vor putea fi redefinite în funcţie de progresele neurobiologice şi genetice.

Instrumentele diagnostice cele mai utilizate în cercetarea epidemiologică a tulburărilor psihotice se împart în interviuri structurate, adaptate clasificărilor internaţionale moderne.

Interviul Diagnostic – DIS (Diagnostic Interview Schedule) evaluează psihopatologia curentă şi eventual anterioară, putând fi aplicat unui număr mare de subiecţi, în cadrul studiilor epidemiologice la scară largă, cu costuri reduse. Acest instrument are avantajul de-a putea fi administrat de către neprofesionişti. Variantele succesive ale DIS permit diagnosticul conform mai multor criterii (Feighner, RDC, DSM - III, DSM - III-R, DSM - IV).

Interviul Diagnostic Compus Internaţional – CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*) are la bază DIS şi PSE, este un interviu structurat, uşor de aplicat la un număr mare de subiecţi, în studii multicentrice şi are o acoperire diagnostică remarcabilă, permiţând formularea unor diagnostice moderne, conform DSM - IV şi ICD - 10.

Examinarea Stării Prezente – PSE (*Present State Examination*) realizează un grad de standardizare al procesului diagnostic, având drept scop creşterea reproductibilităţii. PSE este mai apropiat de un interviu clinic decât de un chestionar. Informaţiile obţinute cu ajutorul PSE sunt prelucrate într-un program computerizat, numit CATEGO. PSE este utilizat cu succes în studii epidemiologice şi a fost modernizat, odată cu evoluţia clasificărilor internaţionale. În funcţie de obiectivele şi metodologia studiului poate fi aplicat de evaluatori cu experienţă clinică sau de către neprofesionişti.

Interviul pentru Evaluarea Clinică Neuropsihiatrică – SCAN (Schedules for Clinical Assessment în Neuropsychiatry) este un instrument diagnostic care are la bază PSE-10 şi permite diagnosticarea conform ICD - 10 şi DSM - IV. Acest instru-

ment poate fi aplicat de către persoane cu experienţă clinică şi a fost conceput din dorinţa de a facilita studiile psihopatologice transculturale, precum şi cercetările multicentrice.

Prevalenţa, incidenţa şi riscul morbid

PREVALENŢA

Prevalenţa corespunde numărului de cazuri observate la 1 000 de persoane din populaţia-ţintă la un moment dat sau pe o perioadă definită, cel mai frecvent însă de-a lungul vieţii.

Prevalenţa schizofreniei este estimată, în medie, la 1% de indivizi în populaţia generală, peste tot în lume, însă cifrele observate pot să varieze în funcţie de criteriile diagnostice utilizate sau de populaţia studiată.

Multe dintre studii au utilizat pentru culegerea datelor – recensământul, iar o parte reevaluează populaţia iniţială la un interval de zece sau mai mulţi ani. Media prevalenţei se situează între 1,4 şi 4,6 ‰. Cifrele cele mai scăzute au fost raportate în Statele Unite ale Americii în cadrul sectei Amish 0,3‰, în Ghana 0,6‰, la indigenii din Taiwan 0,9‰, urmaţi de chinezii din Taiwan, 2,2‰. În schimb, prevalenţele cele mai ridicate pot fi observate într-o zonă izolată din Suedia septentrională 17‰, în Finlanda 15‰, şi în Norvegia septentrională 6‰. Astfel între prevalenţa cea mai joasă şi cea mai înaltă se ajunge la un raport de 50 (între 0,3 şi 17).

Independent de ipotezele etiologice, rezultatele studiilor privind prevalenţa trebuie interpretate cu prudenţă datorită diferenţelor metodologice, printre care amintim: criteriile diagnostice utilizate (în special în cazul studiilor anterioare introducerii criteriilor standardizate), speranţa de viaţă, distribuţia vârstelor, fenomenul emigraţiei. La rândul său, evoluţia schizofreniei poate varia considerabil în diferite ţări. Studiul OMS a înregistrat, pe o perioadă de doi ani, procente de evoluţie favorabilă de 57% în Nigeria, 49% în India, 24% în Anglia, 23% în SUA, 14% în Cehia, 9% în Rusia, 6% în Danemarca, avansându-se ipoteza că schizofrenia ar avea o evoluţie mai „benignă" în ţările în curs de dezvoltare.

O parte din variaţiile observate de la o ţară la alta sau de la un grup populaţional la altul se pot datora unor artefacte metodologice, dar ele pot să reflecte şi unele variaţii autentice ale prevalenţei.

Rezultatele studiului NIMH–ECA (*National Institute of Mental Health-Epidemiological Catchment Area*) merită o discuţie aparte. Prevalenţa de-a lungul vieţii pentru schizofrenia definită conform DSM - III este foarte înaltă: 15 la 1.000. În raportul final se citează de asemenea o prevalenţă pe o perioadă de un an, de 10 la 1.000 şi o prevalenţă punctuală, pentru o lună, de 7 la 1.000. O parte dintre aceste rezultate pot fi explicate prin diferenţele în selecţia lotului investigat (vârstă, sex, rasă). Este de

remarcat faptul că limita inferioară de vârstă a fost de 18 ani şi nu de 15 ca în alte studii, deci numitorul (populaţia) a fost redus.

INCIDENŢA

Incidenţa reprezintă numărul de cazuri nou apărute la 1.000 de persoane vizate într-o perioadă determinată de timp, de obicei un an. Datele recente indică o incidenţă anuală a schizofreniei de 0,15‰.

Incidenţa este importantă în studiul schizofreniei întrucât ilustrează cu un grad mai mic de distorsiune decât prevalenţa, aşa-numita forţă a morbidităţii, adică probabilitatea apariţiei bolii într-un anumit moment, într-o populaţie dată. Estimarea incidenţei depinde de posibilitatea de a depista debutul bolii.

În prezent, nu există o definiţie unanimă referitoare la debutul schizofreniei, iar ipoteza că acest debut ar fi un eveniment punctual ridică numeroase probleme. Astfel, debutul social vizibil (anomaliile comportamentale care duc la consult, spitalizare etc.) coincide rareori cu debutul simptomelor necesare diagnosticului. De asemenea, debutul simptomelor psihotice este, de obicei, precedat de o fază prodromală de anomalii subclinice de durată variabilă, iar semnele şi simptomele care precedă schizofrenia pot apărea timpuriu. În concluzie, orice moment al continuumului cuprins între debutul social, apariţia simptomelor psihotice şi mai înainte, faza prodromală, poate fi selectat în mod arbitrar drept debut al schizofreniei. Acest continuum se poate extinde pe 2-6 ani.

Întrucât debutul real, deci al unei disfuncţii cerebrale în schizofrenie, este imposibil de determinat actualmente, una din strategiile posibile pentru realizarea unui minimum de concordanţă o constituie definirea debutului ca momentul în care tulburarea devine diagnosticabilă potrivit unor criterii clare. În majoritatea studiilor s-a recurs la un eveniment uşor de datat, şi anume prima internare în spital. Această convenţie prezintă dezavantaje legate de variaţiile individuale, instituţionale, temporale, ale intervalului dintre debutul simptomatic şi prima internare. Incidenţa administrativă (prima internare) nu poate însă garanta evaluări valide ale incidenţei reale.

O mai bună estimare este oferită de rata primului contact, adică momentul în care orice serviciu psihiatric sau de medicină generală este contactat, pentru prima dată, de persoane simptomatice. Majoritatea primelor contacte sunt ambulatorii şi pot preceda prima internare cu luni de zile. Aceşti subiecţi pot fi depistaţi prin intermediul registrelor de cazuri. Studiile privind incidenţa trebuie citite cu aceste precauţii.

Incidenţa în funcţie de prima internare sau de primul contact variază între 0,17 şi 0,54‰ pe an. Studiul OMS-DOS, realizat în zece ţări, oferă date comparabile pentru populaţii diferite, întrucât aplică tehnici de cercetare identice în 12 arii epidemiologice. Evaluarea incidenţei s-a bazat pe primul contact cu orice serviciu la îndemână, monitorizat prospectiv pe o perioadă de doi ani. Cazurile potenţiale şi informatorii avizaţi au fost intervievaţi în detaliu, utilizând instrumente standardizate,

stabilindu-se momentul declanşării simptomelor psihotice pentru majoritatea pacienţilor (1022 din 1379). Pentru 86% din 1022 de pacienţi, prima apariţie a simptomelor care permit diagnosticarea schizofreniei s-a situat în anul precedent primului contact. Astfel, incidenţa primului contact a fost acceptată ca o aproximare apropiată de momentul debutului. În acest studiu pentru confirmarea cazurilor s-au aplicat: o definiţie mai largă (ICD-9) precum şi o definiţie restrictivă, incluzând doar cazurile clasificate drept schizofrenie „nucleară" de către programul computerizat CATEGO. Pentru schizofrenia definită în sens larg, variaţia incidenţei este semnificativă, spre deosebire de cea privind sindromul de schizofrenie „nucleară", care este nesemnificativă. Pe de altă parte, nu s-au constatat diferenţe importante între cazurile definite larg sau restrâns, cu privire la evoluţie, prognostic sau modul de debut. Studiul OMS evidenţiază astfel o variaţie destul de redusă între incidenţele (0,16-0,42‰) cazurilor de schizofrenie definită conform ICD-9, atunci când se aplică în diferite populaţii o metodologie standard.

RISCUL MORBID

Riscul morbid constă în probabilitatea, de obicei exprimată în procente, ca un individ născut într-o anume populaţie să dezvolte o boală, dacă supravieţuieşte de-a lungul întregii perioade de risc specifice bolii respective. În cazul schizofreniei, perioada de risc este definită ca fie de 15-44, fie de 15-54 de ani.

Riscul îmbolnăvirii, indiferent de metoda prin care a fost estimat, permite comparaţii mai fiabile între ratele de apariţie a schizofreniei în diferitele populaţii, decât prevalenţa sau incidenţa. Majoritatea studiilor au oferit estimări ale riscului morbid între 0,5 şi 1,6% şi se poate aproxima că riscul morbid pentru schizofrenie este de 1%.

Comorbiditatea

Comorbiditatea reprezintă un aspect important în schizofrenie şi se referă la boli somatice comune, boli sau anomalii rare şi alte tulburări psihice sau de comportament.

Bolile somatice sunt destul de frecvente la pacienţii cu schizofrenie, dar sunt deseori subdiagnosticate. Un procent de 46 până la 80 dintre pacienţii cu schizofrenie spitalizaţi şi respectiv 20-43% dintre cei din ambulator au fost depistaţi ca suferind şi de o boală somatică. La 46% dintre pacienţi s-a considerat că boala somatică agravează starea psihică şi la 7% că reprezintă un risc vital.

Pacienţii cu schizofrenie au un risc crescut de infecţii şi, în special, tuberculoză pulmonară. Ei par să prezinte, de asemenea, un risc considerabil de boală aterosclerotică şi infarct miocardic. S-au constatat, pe de altă parte, apariţia mai redusă a

artritei reumatoide precum şi valori scăzute ale mortalităţii prin neoplazii, în comparaţie cu populaţia generală. Semnificaţia acestora din urmă a fost pusă sub semnul întrebării datorită mortalităţii prin suicid şi accidente, ceea ce face ca mai puţini pacienţi cu schizofrenie să intre în perioada de risc maxim pentru boli maligne. Studiile au arătat că riscul relativ de boli maligne şi mai ales de neoplasm pulmonar a fost mai redus în special la bărbaţi.

În măsura în care coexistenţa schizofreniei cu unele boli genetice rare sau de cauză necunoscută devine semnificativă, se poate cerceta o posibilă legătură genetică sau patogenetică între cele două condiţii. Printre aceste anomalii se numără: calcifierea ganglionilor bazali, stenoza apeductului sylvian, agenezia corpului calos, porfiria acută intermitentă, sindromul Marfan.

Tulburările legate de abuzul de substanţe reprezintă de departe cea mai frecventă şi mai importantă comorbiditate a pacienţilor cu schizofrenie. Printre substanţe se numără: alcoolul, stimulantele, benzodiazepinele, halucinogenele, antiparkinsonienele, cofeina. Fumatul reprezintă o problemă aparte. În studiul OMS-DOS s-au evidenţiat: un consum important de alcool în anul precedent primului contact la 57% dintre pacienţii de sex masculin, iar în trei dintre ariile epidemiologice un consum important de droguri (marihuana, cocaină) la 24-41% dintre pacienţi. Consumul de cannabis poate exacerba simptomele schizofreniei, iar din acelaşi studiu OMS s-a desprins ca fiind un predictor de prognostic rezervat pe următorii 2 ani, la schizofrenia cu debut recent.

Studiile americane au evidenţiat, de asemenea, o comorbiditate importantă a tulburărilor psihotice şi a celor legate de consumul de substanţe, şi anume aproximativ jumătate dintre persoanele cu schizofrenie au un diagnostic concomitent legat de consumul de alcool sau droguri.

Mortalitatea

Mortalitatea ridicată, la pacienţii cu schizofrenie, este un fenomen universal şi bine documentat. Mortalitatea la persoanele cu schizofrenie atinge valori de 1,6 ori mai mari decât în populaţia generală, pentru acelaşi sex şi aceeaşi vârstă. Moartea datorată unor cauze nenaturale este diferită la cele două sexe, pe când cea datorată cauzelor naturale este similară.

Cea mai comună cauză de moarte la pacienţii cu schizofrenie rămâne suicidul, constatare confirmată de Studiul Internaţional Pilot asupra Schizofreniei efectuat de OMS, precum şi de alţi autori. În măsura în care aceste rezultate vor fi confirmate de studii conduse în diferite ţări, mortalitatea ar putea fi corelată cu modificările survenite în managementul schizofreniei în perioada postinstituţională.

Factorii de risc care par să fie asociaţi în mod specific suicidului la pacientul cu schizofrenie sunt: vârsta tânără, sexul masculin, experienţa unei boli cronice handi-

capante cu multiple recăderi şi remisiuni, conştiinţa evoluţiei deteriorative a tulburării, dependenţa excesivă de tratament, pierderea încrederii în tratament. Simptomele pozitive par a fi un factor predictiv mai valoros al suicidului decât simptomele negative.

Fertilitatea

Fertilitatea scăzută a pacienţilor cu schizofrenie, femei sau bărbaţi, este bine documentată. Fertilitatea redusă, în cazul unei tulburări cu o componentă genetică importantă şi cu o incidenţă care pare relativ stabilă, are implicaţii în elaborarea unor modele de transmitere genetică. Totuşi, deşi pacienţii cu schizofrenie au semnificativ mai puţini copii, afecţiunea continuă să existe.

Influenţa sexului, vârstei, etniei, statutului marital

SEXUL

Sexul s-a dovedit a fi legat de aspecte importante ale schizofreniei: vârsta de debut, adaptarea premorbidă, unele particularităţi clinice, paraclinice şi evolutive. Dintre toate diferenţele legate de sexul pacienţilor cu schizofrenie, cele care se referă la vârsta debutului bolii sunt cele mai bine documentate.

Schizofrenia apare cu aproximativ 3-5 ani mai devreme la bărbaţi. Această diferenţă persistă independent de sistemul diagnostic utilizat, este regăsită în numeroase culturi şi pare a fi specifică schizofreniei. Vârsta medie de debut este de aproximativ 25 de ani pentru bărbaţi (21-27 ani) şi 30 de ani pentru femei (25-35 ani). Este puţin probabil ca aceste variaţii să fie determinate exclusiv de factori socio-culturali sau să fie legate de probleme de evaluare.

Incidenţa variază în funcţie de sex şi vârstă astfel: 2/1 la bărbaţi/femei între 15 şi 25 de ani, 1/1 la bărbaţi/femei între 25 şi 35 de ani, devenind 1/2 la bărbaţi/femei între 35 şi 45 de ani. Riscul total, de-a lungul vieţii, nu pare însă a fi diferit. S-a constatat că riscul cumulat este practic egal pentru cele două sexe până la 54-59 de ani. Pe de altă parte, date recente şi analiza extensivă a mai multor studii arată că incidenţa schizofreniei este totuşi mai mare la bărbaţi, cu un raport de 1,4 la 1.

Durata de la apariţia simptomatologiei până la prima spitalizare pare să fie egală, indiferent de sex.

Majoritatea studiilor sugerează că pacienţii de sex masculin au o mai slabă adaptare premorbidă, un debut mai precoce, mai multe simptome negative şi tulburări cognitive, o evoluţie mai severă (un procent mai mic de remisiuni, mai multe spitalizări, durată mai lungă a spitalizării), prognostic mai sumbru (rata de supra-

vieţuire în comunitate mai mică), probabil un rezultat terapeutic mai slab, mai multe anomalii cerebrale.

Deşi o evoluţie mai puţin handicapantă în ceea ce priveşte femeile ar putea fi parţial explicată prin debutul mai tardiv şi poziţia mai protejată a femeilor în majoritatea culturilor, diferenţa între sexe privind debutul, specifică schizofreniei, nu poate fi redusă la factori comportamentali.

Printre alte ipoteze care au încercat să explice aceste diferenţe se numără: efectul estradiolului asupra transmisiei dopaminergice centrale, un efect de protecţie datorat maturaţiei mai timpurii a sistemului nervos central la femei, cauze genetice.

În ceea ce priveşte adaptarea premorbidă, deşi diferenţele comportamentale se estompează pe măsură ce se apropie vârsta primelor simptome psihotice, tinerele femei sunt, global, mai bine adaptate decât bărbaţii, înainte de decompensarea clinică. Această adaptare include căsătoria, dezvoltarea psihosexuală, relaţiile sociale, educaţia, munca. Anumite studii ilustrează o predominanţă a simptomelor pozitive şi afective la femei, şi respectiv a simptomelor negative la bărbaţi, dar diferenţele sunt uneori de mică amplitudine.

Dilataţia ventriculilor cerebrali pare să fie la fel de frecventă, dar mai puţin pronunţată la femei decât la bărbaţi. S-a raportat o reducere a volumului cortexului prefrontal mai puţin marcată la femei, iar debitul sanguin cerebral, în timpul îndeplinirii unor sarcini cognitive, pare mai ridicat la femei decât la bărbaţi.

În concluzie, majoritatea lucrărilor atestă existenţa unor diferenţe între cele două sexe cu privire la clinica, evoluţia şi neurobiologia schizofreniei.

VÂRSTA

Riscul debutului schizofreniei se extinde în afara limitei arbitrare de 45 de ani stabilită în definiţia DSM III şi, de asemenea, dincolo de definiţia la fel de arbitrară de 54 sau 59 de ani care a fost adoptată în diferite studii epidemiologice.

Un efect legat de includerea schizofreniei cu debut tardiv constă în modificarea raportului între sexe în studiile de prevalenţă şi primele internări. Deşi unele caracteristici ale schizofreniei cu debut tardiv diferă de cele ale schizofreniei cu debut timpuriu, nu se poate considera că schizofrenia este o alipire a două boli, una apărând în special la bărbaţii tineri şi cea de-a doua, la femeile mai în vârstă. Mai degrabă, fiecare stadiu de dezvoltare şi înaintarea în vârstă îşi pun amprenta asupra simptomatologiei clinice, rezultând în predominanţa simptomelor psihotice nespecifice în grupul de vârstă 15-24 de ani, a delirului de referinţă şi simptomelor afective la 25-34 de ani, a delirului de persecuţie şi simptomelor negative la 35-59 ani. Vârsta apariţiei schizofreniei depinde şi de forma clinică, astfel formele dezorganizate (hebefrenia) sau nediferenţiate debutează mai devreme decât formele paranoide.

ETNIA

Posibila asociere dintre etnie şi riscul de a dezvolta o schizofrenie a fost adusă în discuţie datorită raportării unor cifre foarte ridicate, de 10 ori mai mari, privind prima internare şi primul contact la afro-caraibienii născuţi în Marea Britanie. Erorile de diagnostic şi clasificare au fost excluse dintre posibilele explicaţii. Totuşi, până în prezent, dovezile existente nu permit o concluzie clară.

Date din studiul NIMH - ECA arată că în urma corectării rezultatelor în funcţie de statutul socio-economic, diferenţele dintre rase dispar. Studiul OMS a raportat incidenţe similare ale schizofreniei, în special dacă se utilizează criterii mai stricte.

STATUTUL MARITAL

Statutul marital este corelat cu incidenţa, vârsta la debut, evoluţia şi prognosticul schizofreniei.

S-a observat o concordanţă între statutul marital şi rata spitalizării în psihiatrie. Bărbaţii singuri şi, într-o proporţie mai redusă, femeile singure, tind să fie supra-reprezentaţi în rândul primelor internări sau primelor contacte: 68 şi respectiv 39% în studiul OMS. S-a observat un raport de 12 la 1 între primele internări ale bărbaţilor singuri în comparaţie cu cei căsătoriţi şi o diferenţă de 3,3 între femeile singure şi cele căsătorite. Diferenţa vârstei primei internări între cele două sexe devine nesemnificativă, în lotul studiat, dacă se iau în consideraţie doar subiecţii singuri, divorţaţi sau văduvi.

Datele sugerează un efect protectiv al statutului marital, dar este dificil de spus în ce măsură pacienţii cu debut tardiv sunt căsătoriţi întrucât sunt mai în vârstă sau au avut un debut mai tardiv pentru că sunt căsătoriţi şi deci oarecum protejaţi. Întrucât atât schizofrenia floridă, cât şi manifestările premorbide reduc probabilitatea intrării într-o relaţie maritală, pacienţii cu schizofrenie căsătoriţi pot fi un grup selecţionat pozitiv de forme mai uşoare ale bolii. Astfel, fenomenul pare mai degrabă a fi similar celui referitor la clasa socială, boala diminuând şansa de căsătorie şi crescând riscul de divorţ. Diferenţele dintre bărbaţii căsătoriţi faţă de cei necăsătoriţi se referă, în special, la modalităţile de spitalizare.

Factorii sociali

Există multe cercetări privind relaţia dintre incidenţa şi prevalenţa schizofreniei şi variabile precum: clasa socială, ocupaţia, educaţia, habitatul urban/rural, fenomenul de emigrare, şomajul, crizele economice.

Majoritatea studiilor au identificat în mod constant relaţii semnificative între variabilele macrosociale şi epidemiologia schizofreniei. Multe dintre relaţiile semnifi-

cative s-au dovedit a fi nespecifice faţă de schizofrenie sau mai degrabă consecinţa bolii decât „cauza" acesteia. Paradigma cercetării schizofreniei în ultimele decenii s-a îndepărtat astfel de variabilele macrosociale. Nu se poate totuşi respinge ipoteza unor legături dintre anumite structuri şi procese socio-economice şi apariţia schizofreniei, pentru care actualmente nu există explicaţii satisfăcătoare.

Astfel, datele arată că prevalenţa şi evoluţia schizofreniei sunt diferite în ţările dezvoltate faţă de cele în curs de dezvoltare, având o evoluţie mai bună în acestea din urmă. Pe de altă parte, analiza studiilor recente nu a putut evidenţia o influenţă clară a statutului economic asupra incidenţei schizofreniei.

Cercetarea s-a axat pe anumite grupe de variabile care par să crească riscul de apariţie a schizofreniei sau să-i confere o anumită protecţie.

FENOMENUL DE EMIGRARE ŞI STATUTUL DE MINORITATE

Studiile au raportat un risc mai mare de schizofrenie printre emigranţii recenţi în comparaţie cu populaţiile native, însă nu s-a putut demonstra că stresul legat de emigrare declanşează boala. Iniţial s-a considerat că prevalenţa crescută s-ar putea datora faptului că persoanele cu schizofrenie au dificultăţi de adaptare şi deci tendinţa de a emigra sau s-ar putea datora unor factori metodologici. Explicaţiile se orientează şi spre interacţiunea problemelor sociale cu vulnerabilitatea genetică şi consumul de droguri.

Actualmente, cele mai multe studii pun în discuţie rolul dificultăţilor sociale, cum ar fi discriminarea, şomajul, precum şi al celor psihologice la care sunt supuşi emigranţii şi rolul acestora în incidenţa crescută a schizofreniei la această categorie de populaţie.

Rămâne de demonstrat în ce măsură fenomenul de dezrădăcinare, statutul de refugiat sau stresul aculturaţiei, care sunt din ce în ce mai frecvente, cresc de asemenea riscul declanşării schizofreniei.

URBANIZAREA ŞI INDUSTRIALIZAREA

În mediul urban s-a raportat o prevalenţă crescută a schizofreniei, în comparaţie cu cel rural. Una dintre explicaţii constă în faptul că oraşele sunt locuri în care schimbările sunt mai rapide, iar dezorganizarea socială mai importantă decât în regiunile rurale. Alţi factori incriminaţi au fost agenţii infecţioşi, poluarea, stresul. Totuşi, date obţinute în studiul NIMH - ECA nu relevă diferenţe în prevalenţa schizofreniei între ariile urbane şi rurale atunci când factorii legaţi de rasă, sex şi vârstă sunt luaţi în consideraţie.

Factori de risc

DEZECHILIBRUL SEZONIER AL NAŞTERILOR

Dezechilibrul sezonier al naşterilor la viitorii pacienţi cu schizofrenie este un factor de risc bine documentat. Analiza a numeroase studii efectuate în ţările dezvoltate, cu climă temperată din emisfera nordică (Europa, America de Nord şi Japonia) a permis stabilirea existenţei unei asocieri între riscul de a dezvolta o schizofrenie şi naşterea în perioada de iarnă sau la începutul primăverii. În medie, se estimează că proporţia pacienţilor cu schizofrenie născuţi iarna sau la debutul primăverii, depăşeşte cu 10-15% cifrele aşteptate în populaţia generală, ceea ce implică existenţa unor factori dependenţi de condiţiile climatice, factori care joacă un rol în etiopatogenia maladiei.

Dezechilibrul sezonier al naşterilor rămâne oarecum controversat. Pentru emisfera sudică distribuţia naşterilor este inversată, iar rezultatele studiilor sunt mai puţin elocvente.

Pentru a verifica autenticitatea dezechilibrului sezonier al naşterilor la pacienţii cu schizofrenie, s-a încercat corelarea sezonului naşterii cu parametri neurobiologici, cum ar fi anomaliile structurale cerebrale. Numeroase studii au constatat existenţa unei accentuări a dilatării ventriculare la pacienţii cu schizofrenie născuţi iarna sau la începutul primăverii.

Excesul naşterilor iarna sau la debutul primăverii, la pacienţii cu schizofrenie, implică faptul că factorii de mediu sezonieri afectează concepţia sau dezvoltarea perinatală a copiilor în timpul gestaţiei şi/sau în primele luni de viaţă. Au fost emise mai multe ipoteze, care pot fi regrupate în: ipoteze legate de concepţie şi ipoteze legate de perioada perinatală.

IPOTEZE REFERITOARE LA CONCEPŢIE

Printre acestea se numără: accentuarea sezonalităţii naturale a speciei umane, sub influenţa temperaturii şi variaţiile ovulaţiei legate de sezon, care ar duce la eliberarea unui ovul hipermatur (cu risc crescut de anomalii genetice şi consecinţe asupra neurodezvoltării).

Există studii care indică o legătură între vârsta înaintată a tatălui şi riscul crescut, al copilului, de a dezvolta schizofrenie, posibil legat de mutaţiile care pot apărea în celulele germinale paterne.

IPOTEZE PERINATALE

Alte explicaţii pornesc de la intervenţia factorilor capabili să determine o predispoziţie faţă de schizofrenie, prin perturbarea dezvoltării fetale sau postnatale a

creierului, fie direct, fie prin intermediul unei vulnerabilităţi genetice preexistente. Ca factori au fost propuşi: complicaţiile obstetricale, agenţii infecţioşi sau consecinţele lor indirecte, carenţele nutriţionale (în special deficitul de fier al mamei), produsele cu efect asupra neurodezvoltării fetale (cum ar fi diureticele). Copiii mamelor care au primit diuretice în al treilea trimestru de sarcină, au prezentat un risc semnificativ mai mare de a dezvolta schizofrenie.

Alături de factorii precipitanţi, a fost emisă ipoteza anumitor factori imunitari protectori, sugerându-se că excesul de naşteri în timpul iernii ar rezulta dintr-o rezistenţă crescută la infecţii, ceea ce ar avea drept consecinţă o creştere a procentului de supravieţuire perinatală a nou-născuţilor care vor dezvolta schizofrenie, în comparaţie cu nou-născuţii normali. Chiar şi rudele pacienţilor cu schizofrenie par să fie mai rezistente la infecţiile virale decât restul populaţiei.

IPOTEZA INFECŢIOASĂ

Ipoteza infecţioasă este bine documentată, iar cercetările legate de aceasta au revenit în atenţia oamenilor de ştiinţă.

Dintre agenţii infecţioşi incriminaţi, cel mai investigat este virusul gripal. La pacienţii cu schizofrenie, un efect sezonier accentuat a fost constatat în anii care au urmat iernilor cu o prevalenţă crescută a anumitor infecţii cum ar fi: difterie, pneumonie, dar mai ales gripă. S-a notat o relaţie semnificativă între naşterea viitorilor pacienţi cu schizofrenie şi bolile infecţioase precum rujeola, poliomielita, varicela, toxoplasmoza, citomegalovirusul. Aceste observaţii sugerează că mecanismele asociate infecţiilor în general sau agenţilor infecţioşi în particular, interferă direct sau indirect cu dezvoltarea cerebrală a copiilor.

Cercetările s-au axat şi pe analizele serologice, care evidenţiază o infecţie sau *markeri* imunologici. Dintre *markerii* imunologici, mai studiaţi au fost: interleukina-8, imunoglobulinele IgG, IgM şi anticorpii pentru herpes simplex tip 2.

Întrucât anii cu o incidenţă crescută a gripei sunt anii în care se nasc un număr mare de viitori subiecţi cu schizofrenie, au fost dezvoltate strategii pentru evaluarea impactului virusului gripal în perioada gestaţională: studiul consecinţelor pandemiilor gripale, studiul relaţiilor pe termen lung între fluctuaţiile distribuţiei datelor de naştere a schizofreniilor şi cele ale incidenţei gripei sau a procentelor de mortalitate datorate gripei în populaţia generală, studiul subiecţilor pentru care există dovezi documentate ale unei gripe materne în timpul perioadei de gestaţie.

Studiul pandemiilor gripale

Studiul consecinţelor pandemiei gripale (Influenza A2) din toamna anului 1957 a contribuit în mare măsură la argumentarea acestei ipoteze. Creşterea incidenţei

schizofreniei a fost observată iniţial în Finlanda la subiecţii aflaţi în cel de-al doilea trimestru de gestaţie, în perioada în care gripa a fost maxim exprimată, în comparaţie cu perioadele corespunzătoare din cei 6 ani precedenţi. Au urmat confirmări ale rezultatelor, referitoare la aceeaşi pandemie, în diverse puncte de pe glob.

Studiul fluctuaţiilor incidenţei gripei şi a schizofreniei

S-au analizat pe termen lung relaţiile dintre fluctuaţiile distribuţiei datelor de naştere ale pacienţilor cu schizofrenie şi cele ale incidenţei gripei. S-a evidenţiat o corelaţie semnificativă între vârfurile de incidenţă gripală şi schizofrenie, corespunzând unei expuneri între a 6-a şi a 7-a lună de gestaţie.

Studiul cazurilor documentate de gripă la femeile gravide

Studiul subiecţilor pentru care există dovezi documentate ale unei gripe la mamă în timpul perioadei de gestaţie, furnizează o metodă mai riguroasă de analiză a legăturilor dintre gripă şi schizofrenie. Peste 80% dintre mamele viitorilor pacienţi cu schizofrenie, care erau în al doilea trimestru de gestaţie în momentul epidemiei, au contactat gripa în perioada respectivă. În schimb, doar 20% dintre mamele pacienţilor cu schizofrenie care au fost expuse epidemiei în timpul primului sau celui de al treilea trimestru de sarcină, au suferit de gripă în momentul respectiv.

În general, datele din literatură aduc argumente solide în favoarea ipotezei intervenţiei virusului gripal în timpul celui de-al doilea trimestru de viaţă intrauterină, mai precis în jurul celei de a şasea luni, ca factor de risc pentru dezvoltarea ulterioară a schizofreniei. Această ipoteză este compatibilă cu anumite dovezi neuropatologice, care sugerează că anomaliile citoarhitectonice constatate în schizofrenie s-ar fi produs în lunile 5-6 de viaţă fetală.

Una dintre explicaţiile rolului infecţiilor invocă un mecanism de tip virus lent, care ar putea provoca o infecţie latentă a ariilor cortico-temporale şi ar fi reactivată la adultul tânăr conducând la apariţia simptomelor. O altă ipoteză presupune că virusul prezent în sângele matern, în măsura în care ar putea traversa bariera placentară, poate exercita prin intermediul componentelor sale, neuraminidazele, un efect citopatic direct sau poate afecta proliferarea, migrarea şi diferenţierea neuronilor corticali în dezvoltare. Mai multe virusuri neurotrope, precum virusul gripei, Epstein-Barr, citomegalovirusul, conţin neuraminidaze care pot altera mecanismele celulare de adezivitate, implicate în migrarea neuronilor corticali.

Alt mecanism propus este cel în care anticorpii materni antigripali traversează bariera placentară şi apoi bariera hemato-encefalică a fătului, devenind autoanticorpi faţă de cortexul în dezvoltare. De menţionat că bolile auto-imune sunt mai frecvente la femei şi o parte din studii au arătat că efectul „schizofrenogen" al epidemiei de gripă pare să fie mai demonstrabil pentru femei decât pentru bărbaţi.

Rămâne de demonstrat dacă virusul gripei are sau nu un efect specific. Este posibil ca efectele nespecifice ale unei infecţii ca febra, anoxia, anorexia sau anumite tratamente (antivirale, antibiotice) să interfereze cu dezvoltarea cerebrală fetală.

Datele epidemiologice şi experimentale sugerează că reacţiile imunologice asociate infecţiilor, care au loc timpuriu în viaţa fetală, pot avea un impact mai puternic asupra neurodezvoltării, adică a proliferării şi diferenţierii celulare, iar ulterior asupra migrării celulare şi maturării sinapselor. Impactul pare să fie cu atât mai mare cu cât infecţiile au loc mai devreme în timpul vieţii intrauterine.

COMPLICAŢIILE OBSTETRICALE

Complicaţiile obstetricale au un impact considerabil asupra dezvoltării fetale şi în special a neurodezvoltării. Majoritatea studiilor, indiferent de sursa informaţiilor şi de metoda utilizată, relevă existenţa unui exces de complicaţii obstetricale la pacienţii cu schizofrenie.

Factorii de risc pentru emergenţa ulterioară a schizofreniei, par să fie complicaţiile obstetricale care induc hipoxia fetală. Au fost identificate trei grupe de complicaţii obstetricale semnificativ asociate cu schizofrenia: complicaţiile de sarcină (hemoragii, diabet, incompatibilitate rhesus, preeclampsie, hipoxie fetală cronică), anomalii ale dezvoltării fetale (greutate mică la naştere, malformaţii congenitale, perimetru cranian redus) şi complicaţii la naştere (hipotonie uterină, asfixie, necesitatea intervenţiei chirurgicale de urgenţă, ruptura prematură a membranelor, naşterea înainte de termen – sub 37 de săptămâni de gestaţie, necesitatea reanimării, aplicarea forcepsului).

Referitor la corelaţia dintre complicaţiile obstetricale şi anumite subtipuri de schizofrenie şi pornind de la constatarea că antecedentele de complicaţii obstetricale par mai frecvente la cei care nu au antecedente familiale de boală s-a emis ipoteza conform căreia expunerea la aceşti factori de risc precoce ar putea fi mai frecvent întâlnită la cazurile sporadice. Studiile care au evaluat această sugestie au oferit rezultate contradictorii.

Se consideră actualmente că apariţia schizofreniei se datorează interacţiunii dintre factorii de risc genetici şi cei de mediu. Astfel, în modelul stres-diateză, interacţiunea dintre o vulnerabilitate genetică şi factorii de risc (complicaţiile obstetricale) s-ar traduce clinic prin apariţia schizofreniei. În absenţa factorilor de mediu suplimentari, vulnerabilitatea genetică s-ar exprima sub forma unei tulburări de personalitate de tip schizotipal. Altfel spus, complicaţiile obstetricale par să aibă o importanţă etiologică doar la indivizii care au o predispoziţie genetică pentru schizofrenie.

Factorii de risc timpurii par să joace mai degrabă un rol în debutul precoce al schizofreniei. Pacienţii cu schizofrenie, în special bărbaţi, care au antecedente de complicaţii obstetricale prezintă un debut precoce, în comparaţie cu cei fără complicaţii obstetricale.

Studiile care încearcă diferenţierea frecvenţei complicaţiilor obstetricale în funcţie de sex, ajung la rezultate divergente.

Din perspectiva neurodezvoltării, supra-reprezentarea masculină în schizofrenie ar fi legată de o mai mare vulnerabilitate a sistemului nervos central faţă de evenimentele negative precoce la bărbaţi, a căror lateralizare cerebrală este mai marcată decât la femei, ceea ce implică o maturare cerebrală mai lentă şi deci o perioadă de risc mai lungă. Astfel, printre subiecţii din populaţia generală expuşi timpuriu la factori de risc din mediu, şansa ulterioară de a dezvolta schizofrenie ar fi mai mare la bărbaţi. Greutatea scăzută la naştere se asociază, la pacienţii cu schizofrenie de sex masculin, cu deficite cognitive şi simptome negative. Complicaţiile obstetricale par să aibă un impact semnificativ asupra procesului complex de dezvoltare cerebrală, printr-o multitudine de mecanisme, inclusiv proliferarea, migrarea, diferenţierea celulară, conexiunile sinaptice şi citoliza. Teoria neurodezvoltării aduce numeroase dovezi care leagă schizofrenia de perturbări ale diferitelor stadii de dezvoltare. Studiile care investighează relaţia dintre complicaţiile obstetricale la pacienţii cu schizofrenie şi modificările structurale cerebrale imagistice nu oferă rezultate concludente.

Complicaţiile obstetricale nu au specificitate diagnostică. Este mai probabil ca ele să constituie un factor de risc care să accentueze într-o manieră nespecifică vulnerabilitatea pentru diferitele tulburări psihiatrice la adult şi ca interacţiunea cu alţi factori etiologici, în special genetici, să determine natura tulburării.

Mecanismele fiziopatologice prin intermediul cărora complicaţiile obstetricale pot determina apariţia schizofreniei, sunt insuficient cunoscute. Ipoteza cea mai frecvent invocată este legată de anumite tipuri de complicaţii obstetricale (hipoxie, prematuritate) şi de inducerea leziunilor cerebrale hemoragice-ischemice periventriculare şi/sau hemoragii intraventriculare, responsabile de necroza periventriculară.

Au fost propuse modele care postulează că factorii genetici implicaţi în schizofrenie determină o vulnerabilitate crescută la hipoxie şi leziuni hemoragice ale structurilor periventriculare, dar şi a altor structuri, cum ar fi hipocampul.

S-a sugerat, de asemenea, că anomaliile cerebrale preexistente, oricare ar fi determinismul lor, genetic şi/sau epigenetic, ar putea favoriza apariţia complicaţiilor obstetricale. Întrucât fătul joacă un rol activ în buna desfăşurare a naşterii, complicaţiile obstetricale ar putea fi consecinţa anomaliilor motorii fetale.

ANATOMOPATOLOGIE, IMAGISTICĂ STRUCTURALĂ ŞI FUNCŢIONALĂ

Anatomopatologie

Studiile postmortem la pacienţii cu schizofrenie descriu o multitudine de modificări morfologice la nivelul diferitelor structuri cerebrale: lărgirea ventriculară şi

lărgirea şanţurilor corticale, modificări la nivelul sistemului limbic (reducerea volumului, tulburarea arhitecturii celulare), la nivelul talamusului (reducerea volumului, pierderi celulare), modificări ale arhitecturii celulare în zonele frontale şi temporale şi absenţa asimetriei structurale normale în anumite regiuni corticale.

Cel mai frecvent se descriu alterări structurale la nivelul *sistemului limbic*, în special hipocamp şi parahipocamp. Anomaliile cel mai frecvent găsite sunt cele de la nivelul girului parahipocampic.

La nivel *cortical* au fost raportate anomalii neuronale ale ariilor frontale şi temporale. Anomalii morfologice au fost constatate şi la nivelul *talamusului.*

Majoritatea studiilor demonstrează că pacienţii cu schizofrenie prezintă anomalii cerebrale subtile, statice, neprogresive. Aceste anomalii s-ar datora tulburării dezvoltării prenatale. Dovezile anatomice în favoarea teoriei neurodezvoltării sunt: lipsa gliozei în regiunile cerebrale afectate, cum ar fi sistemul limbic şi talamusul; anomaliile de poziţionare a celulelor (anomalii citoarhitecturale) în ariile corticale frontale, temporale, limbice; lateralizarea corticală anormală; absenţa progresiei lărgirii ventriculilor. Primele două grupe de date se datorează studiilor anatomopatologice, pe când următoarele două, în principal celor imagistice.

Studiile asupra *celulelor gliale* din diferite regiuni cerebrale nu au arătat diferenţe între pacienţii cu schizofrenie şi lotul martor. Astfel, majoritatea studiilor care au examinat rolul celulelor gliale în schizofrenie infirmă prezenţa unei afecţiuni cronice progresive şi susţin ideea unei leziuni statice care apare înainte de naştere.

În dezvoltarea embrionară a elementelor celulare din cortexul cerebral, pot apărea tulburări în dezvoltare, care determină disfuncţionalităţi substanţiale, fără anomalii evidente la naştere. Modificările cito-arhitecturale la pacienţii cu schizofrenie constituie indicatori ai tulburărilor care apar în cursul dezvoltării cerebrale, mai precis în stadiul poziţionării neuronilor în cortexul cerebral. Această poziţionare celulară în schizofrenie nu are un aspect degenerativ, ci invocă oprirea în evoluţie.

Anomaliile cito-arhitecturale descrise în structurile limbice, în cortexul prefrontal şi temporal sunt relativ subtile. Cea mai investigată structură a fost hipocampul. Este probabil ca modificările întâlnite la un număr substanţial de pacienţi să fie datorate tulburării procesului neurodezvoltării, însă ele nu constituie o dovadă suficientă.

Anomalii ale lateralizării corticale au fost evidenţiate de studiile anatomopatologice, dar mai ales de cele imagistice. Aceste constatări sunt concordante cu ipoteza că schizofrenia este o tulburare a mecanismului genetic care controlează dezvoltarea asimetriei cerebrale.

Pe scurt, studiile postmortem la pacienţii cu schizofrenie, indică sistemul limbic ca fiind localizarea principală a procesului patologic. S-au obţinut rezultate echivoce privind modificările la nivelul ganglionilor bazali, cortexului, talamusului, corpului calos şi structurilor de transmitere de la nivelul trunchiului cerebral. Parametrii globali sugerează mai degrabă o patologie localizată.

Imagistica cerebrală structurală şi funcţională

Investigarea anomaliilor cerebrale cuprinde trei direcţii de abordare. Prima se referă la încercarea de a localiza afecţiunea cerebrală, care ar determina predispoziţia la schizofrenie, prin examinarea structurii cerebrale macroscopice utilizând tomografia computerizată (TC, *computerized tomography,* CT) sau rezonanţa magnetică nucleară (RMN, *magnetic resonance imaging, MRI*). Tomografia computerizată permite efectuarea unor măsurători lineare (lărgimea ventriculilor cerebrali în plan transversal) sau planimetrice (suprafaţa ventriculilor într-un plan) ale structurilor cerebrale, care sunt suficient de voluminoase. Rezonanţa magnetică nucleară permite investigarea unor structuri mult mai fine, precum şi reconstruirea structurilor într-un mod tridimensional.

În al doilea rând, se încearcă elucidarea relaţiei dintre anomaliile activităţii neuronale şi trăsăturile clinice ale bolii, prin tehnici de imagistică funcţională ca tomografia cu emisie de pozitroni (*positron emission tomography,* PET), tomografia prin emisie unică de fotoni (single *photon emission computer tomography,* SPECT) sau realizarea unei hărţi a activităţii electrice cerebrale (*brain electrical activity mapping*, BEAM).

În al treilea rând, studiile îşi propun să clarifice natura procesului patologic care afectează funcţionarea neuronală prin vizualizarea componentelor moleculare ale ţesutului cerebral: neuroreceptorii, care pot fi vizualizaţi cu ajutorul PET, SPECT sau elemente structurale ca fosfolipidele membranare, care pot fi vizualizate cu ajutorul spectroscopiei prin rezonanţă magnetică (*magnetic resonance spectroscopy,* MRS).

IMAGISTICA STRUCTURALĂ

Principalele studii imagistice prin TC şi RMN realizate la pacienţii cu schizofrenie indică lărgirea ventriculilor laterali, a celui de-al treilea ventricul şi a şanţurilor corticale.

Volumul ventricular mediu la pacienţi este mai mare decât la indivizii normali, dar gradul modificării este relativ redus, astfel încât nu este surprinzător că unele studii nu au replicat aceste constatări. Pe de altă parte, lărgirea ventriculară nu este specifică schizofreniei, putând apărea şi în cadrul altor patologii: anorexie, demenţă, boală Parkinson, deficienţe nutriţionale, intoxicaţii etc.

Lărgirea ventriculilor cerebrali a fost detectată din stadiile timpurii ale bolii şi nu pare să existe o relaţie semnificativă între lărgirea ventriculară şi durata bolii înainte de examenul imagistic. Studiile longitudinale în care investigaţia a fost repetată la un anumit interval, sugerează că lărgirea ventriculară nu este progresivă, în majoritatea cazurilor, deşi uneori se înregistrează o anumită progresie, mai ales în primii ani.

Lărgirea spaţiilor care conţin lichid cefalorahidian (LCR) precum ventriculii cerebrali şi şanţurile corticale, implică faptul că există o diminuare a ţesutului cerebral. RMN, care are o rezoluţie superioară şi capacitatea de a distinge între materia cenuşie şi albă, a fost utilă în investigarea acestei probleme.

Diminuarea *volumelor ţesutului cerebral*, observată la pacienţii cu schizofrenie se datorează deficitelor de volum ale substanţei cenuşii, mai importante în regiunile frontale şi în special temporale, în comparaţie cu ariile parietale şi occipitale. Studiul diminuării volumelor structurilor din *regiunea temporală* s-a axat în special pe investigarea sistemului limbic. S-a constatat o reducere a volumului substanţei cenuşii în regiunea temporală, la primul episod de schizofrenie, precum şi la pacienţi cronici, iar unele studii indică o progresie a acestei reduceri. În cadrul regiunii temporale au fost investigate girul temporal superior (stâng şi drept), precum şi lobul medio-temporal stâng, care prezintă un interes major la pacienţii cu schizofrenie, întrucât deficite în aceste zone au fost regăsite în numeroase studii.

Talamusul este considerat o zonă de interes pentru schizofrenie, fiind studiat atât din punct de vedere structural, cât şi funcţional. Studiile RMN au arătat o reducere a volumelor nucleilor talamici, cei mai studiaţi fiind nucleul mediodorsal, pulvinar şi centromedian.

O parte dintre studiile de RMN au evidenţiat reduceri ale volumelor structurilor din zona *lobilor frontali.*

Au fost identificate, de asemenea, *modificări difuze ale cortexului*, care privesc în special reducerea substanţei cenuşii. Explicaţii referitoare la aceste anomalii, precum durata tratamentului, instituţionalizarea, factori nutriţionali, hidratarea, nu pot fi total excluse, însă nu par să aibă un rol important.

Studiile mai recente asupra modificărilor substanţei cenuşii au identificat anomalii în anumite regiuni, în special în lobul frontal şi temporal.

Studiile imagistice TC şi RMN care evaluează *volumul* şi *aria cerebrală totală* nu oferă dovezi concludente în favoarea reducerii semnificative a dimensiunilor cerebrale localizate sau totale.

Studiile imagistice evidenţiază, asemenea celor anatomopatologice, absenţa unei *asimetrii cerebrale* normale, rezultate care sprijină ipoteza tulburării lateralizării cerebrale în stadiile timpurii de dezvoltare a creierului.

Cercetătorii au încercat să găsească o corelaţie între modificările cerebrale structurale şi expresia clinică a bolii. Crow propune două tipuri de procese patologice în schizofrenie. Tipul I este caracterizat prin dezechilibru biochimic, simptome predominant pozitive, răspuns favorabil la tratament, iar tipul II, prin pierdere de ţesut cerebral şi simptome predominant negative. Deşi proporţia studiilor care ilustrează o asociere semnificativă între simptomele negative şi lărgirea ventriculară este redusă, sunt raportate corelaţii între lărgirea ventriculară sau reducerea volumului ţesutului frontal şi afectarea performanţelor la testele neuropsihologice.

IMAGISTICA FUNCŢIEI CEREBRALE

Fluxul sanguin cerebral regional (*regional cerebral blood flow*, rCBF) şi *metabolismul glucidic cerebral regional* (*regional cerebral glucose metabolism, rCMRglu*) constituie indicatori de activitate neuronală locală. Studiile funcţiei cerebrale, la pacienţii cu schizofrenie, au evidenţiat, în numeroase cazuri, o reducere a activităţii în regiunea frontală, denumită hipofrontalitate.

Atunci când se regăseşte la pacienţii cu schizofrenie cronică, hipofrontalitatea pare o caracteristică destul de stabilă. Acest fenomen este mai frecvent întâlnit la pacienţii care nu au o simptomatologie acută. Subiecţii cu simptome negative prezintă mai multe anomalii metabolice decât cei cu simptome pozitive, anomalii întâlnite mai ales la nivel fronto-temporal.

Studiile au inclus şi alte zone, ilustrând, la pacienţii cu schizofrenie, anomalii ale fluxului sanguin în zonele fronto-temporale, fronto-parietale, girul cingulat, zonele corticale posterioare, zonele subcorticale.

Au fost elaborate modele neurofuncţionale simple care postulează că inhibiţia reciprocă a structurilor corticale şi subcorticale are o influenţă asupra apariţiei simptomelor, încercându-se astfel o corelaţie între modificările observate, pe prim-plan situându-se hipofrontalitatea. Din punct de vedere neurochimic, un dezechilibru între diferitele căi ale sistemului dopaminergic, implicând în special calea mezocorticală, ar putea sta la baza acestui dezechilibru cortico-subcortical.

În ciuda numeroaselor limite ale studiilor, se confirmă anumite modificări semnificative: reducerea globală a metabolismului cerebral, reducerea metabolismului frontal, modificarea metabolismului zonelor corticale asociative posterioare – parietale şi temporale.

Pentru a stabili relaţia dintre activitatea cerebrală şi un simptom particular, se compară rCBF, la acelaşi subiect, înainte şi după ce simptomul a dispărut. Au fost investigate în special halucinaţiile, iar rezultatele studiilor au fost în mare parte pozitive. În mod similar, s-a constatat o asociere între hipofrontalitate şi simptomatologia negativă, precum şi între zona temporală şi suspiciozitate.

Liddle evidenţiază modificări specifice ale debitelor sanguine cerebrale regionale, asociate principalelor dimensiuni descrise de el: sărăcirea psiho-motorie, dezorganizarea şi distorsionarea realităţii.

O altă abordare constă în aplicarea unui test de activare, având drept scop uniformizarea activităţii cerebrale a subiecţilor. Acestora li se cere să efectueze o activitate mintală controlată experimental. Corelarea dintre activitatea cerebrală şi testele neuropsihologice se referă cu precădere la activitatea frontală în timpul aplicării Testului de sortare Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test,* WCST) care necesită flexibilitate în rezolvarea sarcinilor. S-a evidenţiat o absenţă sau o mai redusă activare a debitelor cortexului prefrontal dorso-lateral la pacienţi, în comparaţie cu subiecţii lotului-martor. Pacienţii au, de asemenea, performanţe mai puţin

bune la test. Scăderea activării prefrontale în timpul WCST e corelată cu scăderea volumului hipocampic, reducerea activităţii dopaminergice şi poate fi reversibilă sub amfetamină.

Rezultate similare, referitoare la zona prefrontală şi zone corelate, sunt raportate de numeroşi autori, inclusiv la aplicarea altor teste.

Studiile de imagistică funcţională sugerează că problema esenţială este o tulburare a coordonării activităţii cerebrale. Datele indică o conexiune anormală fronto-temporală, precum şi conexiuni care implică alte arii asociative corticale şi nucleii subcorticali.

MARKERI BIOLOGICI

Printre cei mai promiţători markeri biologici sau endofenotipuri se numără: anomaliile mişcărilor lente de urmărire oculară (SPEM), ale activităţii electrodermale, ale potenţialelor evocate, deficitele de atenţie şi de prelucrare a informaţiei şi modificările amintite referitoare la imagistica cerebrală.

Modificări electrofiziologice

Deşi la pacienţii cu schizofrenie înregistrările electroencefalografice (EEG) relevă numeroase anomalii, valoarea lor ca markeri biologici nu este confirmată.

Datele EEG se corelează cu cele obţinute prin alte metode neurofiziologice, în principal potenţiale evocate, dar şi electromielografie, polisomnografie.

Potenţialele evocate (PE) reprezintă răspunsul celulelor nervoase la stimuli senzoriali (vizuali, auditivi, tactili) sau cognitivi. În cel de al doilea caz, în timpul înregistrării, subiecţii efectuează anumite sarcini sau teste legate de un stimul senzorial, de aceea mai sunt denumite potenţiale legate de evenimente. Măsurarea PE a evidenţiat anomalii importante la pacienţii cu schizofrenie, care nu au un grad semnificativ de specificitate, dar care deschid noi căi de cercetare. S-a constatat, la subiecţii cu schizofrenie, că anomaliile potenţialelor evocate se pot moşteni.

Dintre PE provocate de stimulii senzoriali, s-au constatat anomalii ale undei P50 atât la pacienţii cu schizofrenie cât şi la cei cu tulburări de spectru, astfel încât ele au fost propuse ca *markeri* ai vulnerabilităţii la schizofrenie.

În cadrul cercetărilor de psihofiziologie cognitivă a fost investigat în special potenţialul P300, care este corelat cu prelucrarea informaţiei. Pacienţii cu schizofrenie prezintă scăderea amplitudinii potenţialului evocat P300 şi creşterea latenţei în apariţia răspunsului. Reducerea amplitudinii undelor P300 auditive şi vizuale a fost corelată cu simptomele negative, iar accentuarea undelor P300 auditive cu simptomele pozitive. Modificările constatate şi în special creşterea latenţei, reflectă perturbarea atenţiei şi a prelucrării informaţiei.

Un alt potenţial evocat studiat la pacienţii cu schizofrenie şi tulburări de spectru este N400, implicat în asocierile semantice.

Modificările observate nu sunt totuşi specifice. Astfel, anomalii ale P300 au fost constatate şi la pacienţii cu alte tulburări psihice, de exemplu, tulburarea de personalitate de tip *borderline* sau demenţa, iar modificări ale P50 au fost găsite la cei cu tulburare bipolară şi tulburare schizoafectivă.

Pentru interpretarea datelor obţinute prin metodele electrofiziologice s-a recurs la *analiza cantitativă* şi la realizarea unei *topografii cerebrale*, care sunt metode asistate computerizat.

Prin aplicarea analizei cantitative computerizate (Quantitative EEG, QEEG) la pacienţii cu schizofrenie, netrataţi, s-a demonstrat prezenţa unui ritm alfa lent asociat cu o lărgire a ventriculilor cerebrali laterali. QEEG efectuat în timpul aplicării unor teste cognitive, permite examinarea răspunsurilor cerebrale la anumite teste şi sarcini. Una dintre aplicaţiile electrofiziologiei cantitative este şi evaluarea efectelor substanţelor farmacologice. Studiile pornesc de la ipoteza că în măsura în care substanţa are un efect asupra comportamentului, ea va determina şi o activitate electrofiziologică specifică, măsurabilă prin intermediul EEG. Cercetarea în acest domeniu a dovedit că principalele clase de substanţe psihoactive determină apariţia unor modificări caracteristice în spectrul frecvenţelor EEG, chiar în cazul unei administrări acute.

Anomalii ale mişcărilor de urmărire oculară lentă

Anomaliile mişcărilor de urmărire oculară lentă (*Smooth Pursuit Eye Movements*, SPEM) au fost investigate extensiv datorită faptului că se află în principal sub control genetic şi constituie un *marker* biologic care ar putea defini o vulnerabilitate la schizofrenie şi la tulburările de spectru. Studiile se axează şi pe relaţia dintre SPEM şi alte disfuncţii ale mişcărilor oculare (sacade oculare) observate la pacienţi. Fiziopatologia acestor anomalii reflectă perturbări complexe situate în principal la nivelul ariei frontale, dar şi temporale şi cingulare, însă ea rămâne deocamdată insuficient cunoscută.

Anomaliile SPEM apar la aproximativ 50-80% dintre pacienţii cu schizofrenie, în comparaţie cu mai puţin de 10% dintre subiecţii normali. Anomaliile sunt prezente la pacienţi în faza acută, în cea de remisiune, precum şi în cadrul unei evoluţii cronice, fără specificitate pentru o formă particulară de schizofrenie. S-a arătat că anomalii ale SPEM pot fi identificate încă de la vârsta copilăriei, la subiecţii cu vulnerabilitate pentru schizofrenie.

În încercarea de a elimina posibila influenţă a tratamentului neuroleptic, majoritatea autorilor au comparat pacienţi netrataţi (pe perioade scurte) cu pacienţi sub tratament, fără să evidenţieze diferenţe între cele două grupe. Reintroducerea tratamentului la pacienţii anterior netrataţi nu modifică semnificativ rezultatele.

Modificările SPEM nu sunt specifice schizofreniei, ele întâlnindu-se şi la subiecţi cu tulburări de spectru şi chiar cu tulburare bipolară, însă în acest din urmă caz este incriminat mai degrabă tratamentul cu săruri de litiu.

Ansamblul studiilor indică existenţa unei agregări familiale semnificative a anomaliilor SPEM şi deci a implicării factorilor genetici. Anomaliile SPEM au fost evidenţiate la aproximativ 30-50% dintre rudele pacienţilor cu schizofrenie care prezintă modificări ale SPEM, în contrast cu o proporţie mică de rude ale persoanelor cu alte boli psihice. Subiecţii cu schizofrenie şi rudele lor cu tulburări de spectru prezintă modificări semnificative în comparaţie cu rudele sănătoase sau cu lotul-martor. S-a constatat prezenţa anomaliilor SPEM şi la o proporţie importantă dintre rudele fără manifestări clinice ale pacienţilor cu schizofrenie.

S-a evidenţiat un grad de concordanţă pentru aceste anomalii de 80% pentru monozigoţi şi 39% pentru dizigoţi, ceea ce ilustrează rolul important jucat de factorii genetici.

Anomaliile SPEM permit, în cadrul studiilor familiilor pacienţilor cu schizofrenie, circumscrierea unui spectru clinic lărgit care înglobează şi subiecţi asimptomatici. Cu alte cuvinte, ele ar putea constitui o manifestare a unei trăsături latente determinată genetic, simptomele schizofreniei fiind doar una dintre posibilele expresii fenotipice ale acestei trăsături. *Markerul* s-ar putea dovedi util şi în cadrul studiilor de *linkage* genetic.

În concluzie, anomaliile SPEM par să constituie un marker biologic de trăsătură.

Modificări ale activităţii electrodermale

Studiile au arătat că 40-50% dintre pacienţii cu schizofrenie prezintă anomalii ale activităţii, faţă de 5-10% dintre subiecţii lotului-martor. Modificarea răspunsului electrodermal nu este specifică schizofreniei, ea fiind constatată şi la alte tipuri de pacienţi, în special la cei cu tulburări de dispoziţie. Una dintre direcţiile de cercetare s-a axat pe fenomenul de lateralizare, constatându-se o asimetrie stânga-dreapta a activităţii electrodermale. Rezultatele studiilor arată că anomaliile electrodermale sunt frecvent asociate cu o evoluţie nefavorabilă a simptomelor şi a inserţiei sociale.

Tulburări ale atenţiei

Tulburările atenţiei sunt abordate în subcapitolul referitor la teoria neurocognitivă asupra schizofreniei.

Modificări psiho-neuro-endocrinologice

Principalele ipoteze legate de rolul modificărilor hormonale în schizofrenie sunt ilustrate de studiile asupra axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal şi mai ales asupra interacţiunilor hormonilor respectivi cu diferiţi neurotransmiţători. Mai studiate

au fost relaţiile dintre corticoizi şi glutamat şi, respectiv, corticoizi şi dopamină. Rezultatele nu permit deocamdată concluzii semnificative.

Diferenţele în vârsta de debut, funcţionarea premorbidă şi evoluţia schizofreniei la femei şi bărbaţi, au condus la cercetarea rolului estrogenilor. Acţiunile estrogenilor asupra sistemului nervos central au fost descrise la mai multe niveluri: sistemul dopaminergic, serotoninergic, al acidului gamma-amino-butiric (GABA) şi al acidului glutamic. Acesta este unul dintre modelele explicative ale variabilităţii observate în expresia clinică a schizofreniei în funcţie de sex şi ar putea avea implicaţii terapeutice.

MARKERI IMUNITARI

A fost elaborată şi o ipoteză a unei disfuncţionalităţi imunitar. Modificările observate se referă în special la interleukine, limfocite, anticorpi antinucleari şi alţi parametri imunitari, ceea ce sugerează faptul că, în etiologia schizofreniei, anomaliile imunologice pot juca un rol important.

Ipoteza unei infecţii virale contractate în timpul sarcinii de către femeile care au dat apoi naştere unui copil care a dezvoltat schizofrenie, rămâne controversată.

AFECTAREA FUNCŢIILOR COGNITIVE

Tulburările cognitive la pacienţii cu schizofrenie sunt întâlnite la 40-60% dintre subiecţi. Studiile referitoare la acestea ilustrează fie o progresie iniţială, urmată de o stabilizare, fie o progresie care continuă mult timp după declanşarea bolii. Declinul cognitiv pare să preceadă cu destul de mult timp debutul afecţiunii.

Cei care au descris schizofrenia, Kraepelin şi Bleuler, au considerat că tulburările prosexice, asociative şi voliţionale sunt trăsături esenţiale ale acestei categorii diagnostice. Datele referitoare la deficitul cognitiv în schizofrenie au fost reconfirmate de-a lungul timpului.

Cercetările efectuate s-au centrat pe: înţelegerea frecvenţei şi severităţii afectării neurocognitive în schizofrenie, a specificităţii profilelor de afectare cognitivă, a evoluţiei deficitelor cognitive, precum şi a semnificaţiei prognostice a acestora. Ele au încercat totodată să evidenţieze în ce măsură deficitele sunt generalizate sau selective, precum şi posibilitatea ca deficitele să fie prezente doar la anumite grupuri de pacienţi.

Majoritatea rezultatelor reflectă existenţa unui deficit generalizat mai mult sau mai puţin sever, ilustrat prin performanţe mai slabe decât ale lotului–martor (voluntari sănătoşi, pacienţi cu depresie) la o mare varietate de teste cognitive, precum şi a

unor anomalii cognitive selective proeminente ale atenţiei, memoriei şi judecăţii. Aceste concluzii se regăsesc şi în cazul pacienţilor cu un prim episod de schizofrenie, stabilizaţi din punct de vedere clinic.

Una dintre direcţiile de cercetare a constat în aplicarea unor baterii de teste destinate celor cu leziuni cerebrale şi la pacienţii cu schizofrenie, pornind de la premisa că dacă un pacient cu schizofrenie prezintă scăderea unei anumite performanţe la un anumit test, el prezintă o afectare cerebrală a cărei localizare este indicată de testul utilizat. Această abordare nu a permis realizarea unui consens asupra anomaliilor cerebrale asociate schizofreniei.

Din perspectiva mai modernă a neuropsihologiei cognitive, trebuie examinate nu doar efectele leziunii pe ansamblul funcţiilor cerebrale, dar şi natura proceselor cognitive mobilizate în timpul aplicării testelor. Studiile de neuropsihologie cognitivă se bazează pe punerea în situaţii experimentale a subiecţilor psihotici şi compararea performanţelor lor cu cele ale subiecţilor normali sau suferind de alte tulburări. Datele cognitive se referă la performanţele obţinute la sarcinile cognitive şi apoi, plecând de la acestea, sunt elaborate modele de operaţiuni cognitive care funcţionează defectuos la pacienţii cu schizofrenie.

Analizarea deficitelor cognitive ilustrează existenţa unor diferenţe clare între subiecţii cu schizofrenie şi lotul-martor şi, poate mai important, a unor modele specifice de deficite, care oferă indicaţii mai precise privind diferenţa dintre cele două loturi, ceea ce sugerează noi căi de cercetare.

Principalele obiective pe care şi le propun studiile tulburărilor cognitive în schizofrenie sunt: oferirea unor modele specifice de funcţionare cognitivă defectuoasă, explicarea simptomatologiei prin intermediul acestor disfuncţionalităţi şi realizarea corelaţiei dintre funcţiile cognitive şi substratul cerebral.

Primul obiectiv este strict cognitiv şi îşi propune să evidenţieze disfuncţionalităţile specifice prezente la pacienţii cu schizofrenie, la nivelul uneia sau mai multor etape de prelucrare a informaţiei. Această abordare pleacă de la datele experimentale culese (performanţe la diferite teste), date considerate drept indici cognitivi care trebuie interpretaţi. Rezultatele interpretării permit constituirea de modele de disfuncţionalitate cognitivă, considerate specifice unei anumite tulburări sau unui anumit comportament.

Neuropsihologia cognitivă se bazează pe modelele amintite pentru înţelegerea simptomatologiei schizofreniei. Explicaţiile se referă la categoria diagnostică (schizofrenie), la un sindrom (pozitiv, negativ) sau la un simptom (halucinaţie, delir). În demersul de realizare a unei coordonări între teorie şi clinică, cercetătorii se orientează, actualmente, către modele cognitive ale sindroamelor (dimensiunea negativă, pozitivă şi de dezorganizare) sau ale simptomelor (halucinaţii, delir), considerându-se mai realistă încercarea de a explica comportamentele patologice decât boala. Această evoluţie este influenţată de dovezile clinice ale heterogenităţii grupului de schizofrenii, la care se ataşează ideea unei heterogenităţi cognitive. Astfel, se

explică şi multitudinea de modele parţiale ale schizofreniei: modele ale tulburărilor de limbaj, ale halucinaţiilor, ale delirului.

Studiile moderne încearcă să stabilească o relaţie precisă şi directă între disfuncţionalităţile cognitive şi cele neuroanatomice, adică o corelare a anomaliilor cognitive cu substratul neuronal considerat a fi implicat în aceste tulburări. Legătura între funcţiile cognitive şi substratul cerebral recurge la proceduri experimentale care permit evidenţierea în timp real (*in vivo*) a proceselor cognitive şi fiziologice. Studiile variaţiilor activităţii cerebrale măsurate cu izotopi radioactivi sau prin înregistrarea potenţialelor electrice cerebrale pot fi corelate într-o manieră precisă cu tipul de prelucrare cognitivă efectuată pe materialul furnizat în timpul unei sarcini experimentale.

Nu a putut fi elaborată o teorie cognitivă care să permită reunirea tuturor studiilor, ci mai degrabă există, în materie de psihologie cognitivă, diferite domenii de cercetare şi paradigme experimentale, care încearcă să răspundă numeroaselor întrebări şi ipoteze. Se pot descrie: un model general, paradigma teoretică a prelucrării informaţiei şi modelele specifice funcţiilor studiate, cele mai frecvente fiind atenţia, memoria şi limbajul.

Una dintre cele mai cercetate ipoteze este cea referitoare la o *tulburare generalizată*, studiile ajungând la rezultate diferite. Cercetările s-au axat şi pe testarea ipotezei unei afectări specifice a unei funcţii cognitive şi, legat de funcţia respectivă, afectarea etapelor precoce ale prelucrării informaţiei (procese cognitive denumite automate). Imagistica funcţională a propus modele fiziopatologice ale disfuncţiilor cognitive, de la modelul hipofrontalităţii, la investigarea altor zone şi a afectării conexiunilor dintre acestea, în special la nivel fronto-temporal. Cele mai studiate funcţii sunt atenţia şi limbajul.

Studiile privind *tulburările atenţiei* au condus la ipoteze care implică prelucrări cognitive mai tardive şi funcţii cognitive mai complexe, cum ar fi controlul acţiunii. Printre cele mai utilizate teste în aceste studii se numără Testul de Performanţă Continuă (*Continuous Performance Test*, CPT). Afectarea capacităţii de concentrare evaluată cu ajutorul CPT pare să fie un bun indicator de risc neuropsihologic. Conform studiilor, 40-50% dintre pacienţii cu schizofrenie demonstrează performanţe scăzute. Cu ajutorul unor versiuni complexe ale CPT, s-au demonstrat diferenţe semnificative între subiecţii cu risc crescut de schizofrenie şi lotul–martor. S-a ajuns la următoarele concluzii: afectarea atenţiei este detectabilă la pacienţii cu schizofrenie indiferent de starea clinică, tulburarea este prezentă înainte de instalarea bolii şi pare să fie ereditară. Cercetătorii subliniază că, deşi tulburări ale atenţiei apar şi la alte categorii de pacienţi, cum ar fi cei cu tulburări de dispoziţie, există modele de afectare, care par să fie specifice pentru cei cu schizofrenie. Tulburările prosexice constituie un indicator promiţător de susceptibilitate biologică pentru schizofrenie. De amintit că şi alţi factori (dificultatea în codificare rapidă a informaţiei) ar putea explica deficitele constatate la CPT.

Rezultatele studiilor asupra *limbajului* la pacienţii cu schizofrenie sugerează existenţa unei tulburări cognitive situate la nivel înalt, care controlează organizarea şi

desfăşurarea acţiunii în contextul său. Disfuncţiile se situează la nivel frontal şi temporal, iar afectarea conexiunilor dintre aceste zone pare să joace un rol important.

Afectarea mnezică în schizofrenie este bine documentată, pe studii efectuate la o mare varietate de pacienţi cu schizofrenie, în diferite stadii ale bolii. Cercetările se axează în special pe identificarea corelaţiilor structurale şi funcţionale.

Au fost identificate o multitudine de deficite ale: atenţiei, percepţiei, memoriei, gândirii, limbajului şi motricităţii. Se pot totuşi evidenţia câteva puncte de consens, printre care faptul că etapele elementare ale prelucrării informaţiei par să fie intacte la aceşti pacienţi. Termenul de proces elementar se referă la procesele considerate ca fiind automate, determinate de stimuli. Acestui termen i se opune cel de prelucrare controlată a informaţiei, la un nivel mai înalt (central). La pacienţii cu schizofrenie sunt afectate procesele complexe. S-au propus modele psihopatologice integrative, susceptibile să explice multiplele tulburări observate la funcţiile studiate. Cercetătorii au postulat o disfuncţionalitate a proceselor la un nivel înalt, de abstractizare sau integrare.

S-a emis ipoteza unui *sistem cognitiv* a cărui afectare ar explica în mare măsură simptomatologia schizofreniei. Una dintre cele mai cunoscute teorii este cea a lui Weinberger, care incriminează un sistem de supervizare şi planificare a acţiunii, a cărui afectare o corelează cu performanţele scăzute la Testul de sortare Wisconsin şi cu date neurofiziologice. Schizofrenia se caracterizează prin deficite fundamentale ale funcţiilor corticale de integrare, care afectează în mod specific capacitatea de a analiza şi de a putea reprezenta contextul în care apare un stimul, pentru a ghida comportamentul, fapt evidenţiat de mulţi autori.

Figura cea mai proeminentă a studiilor de neuropsihologie cognitivă a schizofreniei este Frith, care îşi propune să evidenţieze procesele cognitive subiacente diferitelor manifestări ale schizofreniei. El postulează existenţa a trei anomalii de bază, care permit explicarea principalelor semne şi simptome ale schizofreniei. *Afectarea activităţii voluntare* stă la baza a numeroase manifestări comportamentale: reducerea activităţii, a capacităţii voliţionale, sărăcirea gândirii şi a limbajului, perseverarea, stereotipiile, acţiuni inadecvate, observate la majoritatea pacienţilor cu schizofrenie. Astfel, tulburările activităţii voluntare determină tulburări de comportament relevante pentru simptomatologia negativă şi pozitivă. În al doilea rând, Frith postulează că o bună parte din experienţele patologice care constituie simptome pozitive, cum ar fi delirul de influenţă, anumite halucinaţii auditive, inserţia gândurilor, pot fi explicate printr-un *deficit de "self-monitoring"*, adică de monitorizare a propriilor intenţii. Pornind de la date care sugerează că halucinaţiile sunt produse de un discurs interior, el consideră că pacienţii sunt incapabili să recunoască faptul că au avut ei înşişi iniţiativa acestei activităţi interne şi atribuie aceste acţiuni auto-iniţiate unui agent extern. În al treilea rând, Frith consideră că incapacitatea pacienţilor cu schizofrenie de a interpreta gândurile şi intenţiile celorlalţi, poate explica ideile delirante de referinţă sau persecuţie, anumite forme de incoerenţă şi halucinaţiile la persoana a treia. El denumeşte acest fenomen *tulburarea monitorizării intenţiilor*

celuilalt. Mecanismul fundamental pentru experienţa conştientă, al cărui deficit ar explica ansamblul simptomatologiei schizofreniei, este denumit de Frith, *„metareprezentare"*. Autorul evidenţiază trei domenii ale conştiinţei de sine în care metareprezentarea (aptitudinea de a forma reprezentări ale stărilor mentale) joacă un rol important: conştiinţa propriilor ţeluri, a propriilor intenţii şi a intenţiilor celuilalt. Aceste trei domenii corespund tipurilor de afectare cognitivă subiacentă semnelor şi simptomelor schizofreniei.

Diferitele ipoteze postulează implicarea funcţiilor cognitive la nivel înalt, care coordonează organizarea şi adaptarea răspunsului la contextul în care se derulează. Această atingere situată la nivel înalt, ar explica ansamblul anomaliilor constatate la funcţiile studiate.

Din perspectiva clinică, în înţelegerea tulburărilor cognitive din schizofrenie au fost incriminaţi şi alţi factori: efectele perturbatoare ale halucinaţiilor, distorsiunilor şi anxietăţii provocate de ideaţia delirantă, lipsa de motivaţie sau deficitul volitional, impactul tratamentului, instituţionalizarea etc. Interferenţele respective ar putea descuraja tendinţa de a cerceta performanţele neuropsihologice, deşi aceste performanţe sunt importante pentru înţelegerea legăturii dintre substratul biologic şi comportament, la pacienţii cu schizofrenie.

Impactul medicaţiei antipsihotice asupra performanţei cognitive este amplu ilustrat în literatura de specialitate. Dacă deficitele cognitive ar fi secundare simptomelor, ne-am aştepta ca un tratament farmacologic eficient să sporească totodată şi performanţele pacienţilor. O parte dintre studii constată însă că tratamentul antipsihotic nu influenţează semnificativ performanţele cognitive. Anumite funcţii prosexice tind să se amelioreze, iar evaluarea capacităţii de abstractizare care impune un răspuns verbal, tinde să arate modificări favorabile legate de tratament. Pe de altă parte este semnificativ faptul că majoritatea evaluărilor cognitive sunt surprinzător de stabile comparativ cu schimbările aduse de medicaţie în starea clinică a pacienţilor. Puţinele modificări cognitive care sunt observate nu aduc pacienţii în limitele normalului. Mai degrabă se poate afirma că cele mai importante ameliorări sunt legate de capacitatea pacienţilor de a colabora în vederea unei evaluări, atunci când sunt sub tratament.

Un alt aspect care trebuie luat în consideraţie este legat de efectele adverse asupra anumitor funcţii cognitive şi în special pe capacitatea mnezică, pe care le pot avea substanţele: antipsihotice, anticolinergice, tranchilizante. Aceste efecte negative au fost cercetate mai ales în contextul tratamentului acut. Tratamentul de întreţinere produce rareori modificări clare în sfera cognitivă. Totuşi majoritatea studiilor efectuate arată că tratamentul cu neuroleptice clasice nu are un efect foarte marcat asupra funcţiilor cognitive complexe ale pacienţilor cu schizofrenie în afară de efectul dorit, de ameliorare a simptomelor pozitive, inclusiv a tulburărilor de gândire. Nu există dovezi suficiente legate de faptul că deficitele cognitive în schizofrenie sunt consecutive tratamentului cu neuroleptice clasice sau pot fi substanţial influenţate de acesta. Este greu de susţinut că ansamblul tulburărilor cog-

nitive prezentate de aceşti pacienţi sunt datorate tratamentului cu psihotrope având în vedere punctul de vedere al lui Kraepelin, ai cărui pacienţi nu au primit astfel de tratament şi care consideră că ei prezintă o formă de demenţă.

Studiile pe pacienţi la primul episod de schizofrenie sugerează faptul că durata simptomelor de schizofrenie netratate nu poate explica de ce pacienţii la debut prezintă deficite cognitive difuze, precum şi lărgirea ventriculilor cerebrali şi pierdere de masă corticală.

Rezultatele cercetărilor sugerează că anumite deficite cognitive sunt relativ independente de simptomele psihotice din schizofrenie şi constituie probabil trăsături centrale şi durabile ale acestei tulburări.

Instituţionalizarea are un oarecare impact asupra funcţiilor cognitive ale pacienţilor cu schizofrenie. O perioadă prelungită într-o instituţie are indiscutabil efecte asupra comportamentului pacienţilor. Totuşi, această influenţă nu poate explica suficient importanţa deficitelor prezentate de anumiţi pacienţi. Odată cu apariţia structurilor extra-spitaliceşti s-a dovedit că un grad similar de deteriorare cognitivă şi simptomatologie negativă poate fi întâlnit şi la pacienţi care trăiesc în afara instituţiilor.

Din punct de vedere clinic este dificil de măsurat influenţa pe care *lipsa de motivaţie* sau cooperare o poate avea asupra performanţelor cognitive. Studiile demonstrează că deseori pacienţii nu au capacitatea de a rezolva testele în ciuda dorinţei de a coopera. Pe de altă parte, repetarea instrucţiunilor poate ameliora performanţele pacienţilor cu schizofrenie. Totuşi nici una dintre metodele aplicate nu au reuşit să aducă performanţele pacienţilor în aria normalului. Se poate concluziona că motivaţia şi încurajarea pot ameliora în oarecare măsură performanţele cognitive, chiar în cazul unui sistem nervos afectat, probabil prin creşterea stării de excitaţie, prin modularea unor circuite de recompensă sau prin contribuţia la antrenarea unor circuite care nu sunt implicate în mod obişnuit în efectuarea sarcinii respective.

Rezumând, disfuncţia cognitivă din schizofrenie nu se datorează doar interferenţei simptomelor psihotice pozitive sau unui epifenomen determinat de lipsa de cooperare sau motivaţie, ci este într-o mare măsură independentă de psihopatologie.

Unul dintre obiectivele abordării neuropsihologice a schizofreniei îl constituie *corelarea cu substratul cerebral sau cu circuite nervoase specifice.*

Diferite studii găsesc asocieri semnificative între modificările structurale şi funcţionale şi testele neuropsihologice, ca de exemplu: hipocampul stâng şi capacitatea mnezică; fluxul sanguin cerebral prefrontal şi perseverarea observată la aplicarea testului Wisconsin; fluxul sanguin cerebral prefrontal şi volumul hipocampului anterior.

Principalele structuri care ar fi implicate în mod specific în acţiunile autoiniţiate, corelate de Frith cu simptomele pozitive ar fi cortexul frontal dorsolateral, cortexul cingular anterior, aria motorie suplimentară şi ganglionii bazali, regiuni care sunt afectate în schizofrenie.

Alte studii încearcă să demonstreze că tulburarea funcţiilor cognitive este legată de anomaliile biologice constatate în schizofrenie. Pentru a explica ipoteza cognitivă a dificultăţii de reprezentare şi de menţinere a contextului în memorie, cu ajutorul datelor biologice, a fost postulată o afectare a cortexului prefrontal. Funcţionarea acestei regiuni este legată de sistemul mezocortical dopaminergic, dopamina având un efect modulator asupra cortexului prefrontal.

Tabloul neuropsihologic al pacienţilor cu schizofrenie, care reflectă deficite marcate ale atenţiei, memoriei şi funcţiilor de execuţie, alături de afectarea mai uşoară a unor aspecte legate de limbaj şi a unor tipuri de prelucrare vizuală spaţială, implică deci o disfuncţie cerebrală fronto-medio-temporală.

Rezultatele amintite au implicaţii şi în privinţa analizei subtipurilor de schizofrenie. Crow subliniază faptul că pacienţii cu simptome predominant negative prezintă în mai mare măsură deficite cognitive şi alterarea structurilor cerebrale.

Studiile pe gemeni indică o afectare cognitivă la aproape toţi pacienţii cu schizofrenie, indiferent de simptomatologie, deşi severitatea afectării cognitive poate să varieze. Datele de neuroanatomie şi neurofiziologie susţin această ipoteză a omogenităţii, constatându-se că lărgirea ventriculilor cerebrali şi reducerea volumului hipocampului sunt prezente la aproape toţi subiecţii afectaţi, în comparaţie cu gemenii neafectaţi. Totodată gemenii afectaţi au un flux sanguin cerebral prefrontal redus în timpul administrării testului Wisconsin, în comparaţie cu cei sănătoşi.

În ceea ce priveşte *evoluţia deficitelor neuropsihologice*, majoritatea studiilor vin în sprijinul ideii de deficit staţionar. Înainte de apariţia simptomelor, cei mai mulţi dintre subiecţi prezintă deficite cognitive şi deşi unii dintre aceştia pot prezenta un coeficient de inteligenţă în limite normale şi pot avea performanţe relativ bune la şcoală, ei nu se situează la nivelul grupului sau al fraţilor. În primii ani ai manifestării bolii, pacienţii încep să prezinte scoruri slabe la testele de atenţie, memorie şi funcţii de execuţie.

Concluziile studiilor sunt concordante cu observaţia iniţială făcută de Kraepelin, „Ca o regulă, dacă nu intervine o ameliorare esenţială în maximum doi sau trei ani de la apariţia celor mai zgomotoase fenomene morbide, se va instala o stare de slăbiciune mintală, care de obicei se schimbă doar încet şi nesemnificativ".

Observaţiile neuropsihologice sunt concordante şi cu studiile imagistice şi anatomopatologice, întrucât la pacienţii evaluaţi în mod repetat cu ajutorul tomografiei computerizate sau al rezonantei magnetice nucleare, nu s-au evidenţiat schimbări progresive. Pe de altă parte, în studiile anatomopatologice, glioza, considerată un *marker* al unui proces degenerativ activ, a fost rareori întâlnită. Dimpotrivă, cele mai frecvente anomalii sunt lărgirea ventriculară, reducerea volumului substanţei cenuşii sau neregularităţi citoarhitectonice, toate corespunzând unei leziuni de neurodezvoltare neprogresive.

Aspectele cognitive ale schizofreniei au şi o *importanţă predictivă*. Deficitele cognitive sunt considerate endofenotipuri şi deci utile în studiile genetice. Studiile efectuate pe pacienţi şi rudele lor arată că testele care evaluează capacitatea de concentrare precum şi mobilitatea atenţiei sunt afectate atât la pacienţi, cât şi la rude.

Evaluarea copiilor cu risc genetic pentru schizofrenie, la diferite vârste, dovedeşte existenţa unor tulburări ale atenţiei şi chiar existenţa unei posibilităţi predictive pentru cei la care vor apărea tulburări din spectrul schizofreniei mai târziu. În cazul gemenilor monozigoţi discordanţi pentru schizofrenie, gemenii afectaţi au în mod constant performanţe mai slabe la multe dintre testele bateriei neuropsihologice. Studiile efectuate pe gemeni confirmă că disfuncţia neuropsihologică este o trăsătură extrem de importantă a schizofreniei.

În concluzie, printre manifestările premorbide proeminente se numără simptomele legate de afectarea funcţiilor cognitive şi în special afectarea atenţiei. Legat de implicaţiile prognostice ale tulburărilor cognitive din schizofrenie, studiile au arătat o corelare clară între nivelul de funcţionare global şi testele neurocognitive, la pacienţii cu schizofrenie. Afectarea cognitivă este un bun indicator pentru prognostic şi pentru deficitele specifice de adaptare, ceea ce sugerează că intervenţiile centrate pe afectarea cognitivă pot avea un impact pe funcţionarea globală. În comparaţie cu deficitele cognitive, severitatea simptomelor pozitive este mai puţin corelată cu prognosticul global şi nu este corelată cu posibilitatea de adaptare.

În concluzie, afectarea cognitivă este un element de bază al schizofreniei. Studiile amintite evidenţiază faptul că pacienţii cu schizofrenie prezintă o afectare semnificativă a atenţiei, memoriei şi funcţiilor de execuţie, tablou clinic care corespunde, din punct de vedere anatomic, regiunilor cerebrale fronto-medio-temporale. Fiind o trăsătură esenţială a bolii, tulburările cognitive nu sunt considerate a fi rezultatul simptomelor sau al tratamentului antipsihotic, deşi ele pot fi influenţate de acestea.

Deficitele nu sunt prezente doar la un subgrup de pacienţi, ci răspândite în grade variate în rândul întregii populaţii de pacienţi. Aceste deficite se consideră a fi într-o mare măsură independente de starea clinică a pacientului, sunt prezente înainte de apariţia simptomatologiei şi reflectă o deteriorare a performanţelor de la un nivel mai înalt, urmată de o stabilizare. Afectarea cognitivă poate fi întâlnită, în forme atenuate, şi la rudele sănătoase, de gradul întâi, ale pacienţilor cu schizofrenie.

Întrucât deficitele cognitive pot fi responsabile de o parte din problemele sociale ale pacienţilor, ele trebuie considerate ca simptome-ţintă pentru diferitele intervenţii farmacologice şi psihosociale, precum şi pentru modalităţile de reintegrare.

ETIOPATOGENIA

Factori ereditari

Implicaţia factorilor genetici în schizofrenie este bine argumentată de datele empirice, însă aceşti factori, consideraţi în mod izolat, nu pot explica în totalitate apariţia afecţiunii. Este vorba mai degrabă de o predispoziţie de a dezvolta boala şi nu de o cauzalitate unică.

Studiile genetice ar necesita o omogenitate fenotipică a eşantionului cercetat. Heterogenitatea formelor clinice ale schizofreniei constituie un obstacol important, care poate fi abordat prin utilizarea de criterii diagnostice restrictive.

Evaluarea riscului genetic în schizofrenie se bazează în principal pe trei metode care încearcă să determine contribuţia relativă a eredităţii şi a mediului: studiile de agregare familială, studiile gemenilor, studiile copiilor adoptaţi.

STUDII DE AGREGARE FAMILIALĂ

Studiile dedicate agregării familiale pun în evidenţă creşterea prevalenţei schizofreniei la rudele subiecţilor bolnavi în comparaţie cu prevalenţa din populaţia generală sau cea constatată la rudele lotului-martor.

Riscul morbid, de-a lungul vieţii, variază în funcţie de gradul de rudenie genetică. Astfel, dacă în populaţia generală riscul este de 1%, la rudele de gradul al treilea este de 2%, la cele de gradul al doilea între 2% şi 6%, la cele de gradul întâi între 6% şi 17%, cu procente ridicate la gemenii monozigoţi de 48% şi la copii cu ambii părinţi suferind de schizofrenie, de 46%. Gemenii dizigoţi prezintă un risc de 17%, similar cu riscul unui copil cu un singur părinte cu schizofrenie. Rezultatele ilustrează deci, o creştere evidentă a riscului de apariţie a maladiei la rudele pacienţilor, iar riscul devine cu atât mai mare cu cât gradul de rudenie este mai apropiat.

Abordarea polidiagnostică permite cercetătorilor din diferite centre şi ţări să efectueze comparaţii directe între rezultatele lor. Ea a fost adoptată în Europa şi în Statele Unite de grupuri care întreprind studii de *linkage* şi asociere în schizofrenie.

Problema definiţiei fenotipului schizofreniei a fost reactivată de studiile de agregare familială. Acestea constată o frecvenţă crescută a altor tulburări psihiatrice, în familiile pacienţilor cu schizofrenie, ceea ce determină spectrul genetic al bolii: spectrul strict, adică schizofrenia şi tulburarea schizoafectivă sau larg, care include şi tulburările de personalitate.

Riscul de a dezvolta tulburări de personalitate, considerate ca făcând parte din acest spectru (paranoiacă, schizoidă, schizotipală), este crescut la rudele pacienţilor cu schizofrenie, în comparaţie cu lotul-martor. Rudele pacienţilor cu schizofrenie prezintă, de asemenea, un risc crescut de dezvoltare a unei tulburări schizofreniforme.

În concluzie, din studiile de agregare familială se poate constata că riscul de a dezvolta schizofrenie este mai crescut la aparţinătorii unui subiect cu schizofrenie şi că aceste rude prezintă, de asemenea, un risc crescut de a dezvolta alte tulburări psihiatrice grupate sub termenul de afecţiuni de spectru. O astfel de constatare este o condiţie necesară, dar nu şi suficientă, pentru a demonstra implicarea factorilor genetici într-o boală. Concentrarea familială a unei patologii poate fi influenţată şi de alte mecanisme: factori de mediu identici sau stresul implicat de contactul îndelungat cu un pacient psihiatric, care pot constitui factori de risc psihologic.

Agregarea familială întâlnită în schizofrenie este bine documentată, însă nu oferă date referitoare la ponderea contribuţiei componentei genetice în comparaţie cu cea de mediu. Pentru a răspunde acestor întrebări, precum şi pentru a sprijini componenta etiologică ereditară, se recurge la alte două tipuri de studii genetice epidemiologice: asupra gemenilor şi de adopţie.

STUDIUL GEMENILOR

Studiul gemenilor permite evaluarea importanţei factorilor genetici în cadrul unei fenomenologii fiziologice sau patologice. Principiul acestor studii se bazează pe comparaţia procentului de concordanţă a tulburării la gemenii monozigoţi şi la cei dizigoţi, presupunându-se că gemenii împărtăşesc aceleaşi influenţe de mediu şi culturale. În cazul unei patologii determinate în întregime de factori genetici, gradul de concordanţă clinică ar trebui să fie de 100% pentru monozigoţi, având în vedere că patrimoniul lor genetic este identic. Faptul că dizigoţii împărtăşesc 50% din genele lor, o mai mare concordanţă la monozigoţi faţă de dizigoţi reflectă influenţa genetică. Pe de altă parte, într-o patologie determinată în întregime de factori de mediu, gradul de concordanţă la monozigoţi ar trebui să fie identic cu cel observat la dizigoţi.

Studiile asupra perechilor de gemeni oferă rezultate similare, indicând o concordanţă la monozigoţi de două-trei ori mai mare decât la dizigoţi astfel: 35-56% pentru monozigoţi şi 9-27% pentru dizigoţi. Studiile în care s-au aplicat criteriile operaţionale de diagnostic, conduc la rezultate comparabile: 48% pentru monozigoţi şi 4-10% pentru dizigoţi.

O problemă controversată este aceea a rolului şi impactului mediului socio-cultural asemănător, asupra concordanţei crescute la monozigoţi. Evaluarea gemenilor crescuţi separat permite, într-o oarecare măsură, elucidarea acestor întrebări legate de condiţiile postnatale socio-culturale diferite, pe care o presupune separarea.

Mediul intrauterin al gemenilor monozigoţi şi dizigoţi este un alt factor care trebuie luat în consideraţie, întrucât poate avea drept consecinţă afectarea creşterii fetale şi deci o mortalitate perinatală mai ridicată la monozigoţi. Procentul de concordanţă superior la monozigoţi ar putea decurge dintr-un mediu prenatal comun, pe lângă zestrea genetică identică. Gemenii, în general, împărtăşesc factori de mediu comuni în perioada prenatală şi imediat postnatală, dar aceştia devin tot mai divergenţi pe parcursul copilăriei, adolescenţei şi maturităţii. Astfel, pentru a vorbi de un impact al mediului comun, care să favorizeze dezvoltarea unei schizofrenii, acesta trebuie să aibă loc devreme în cursul vieţii. Ipoteza este concordantă cu teoria neurodezvoltării şi cu argumentele aduse de factorii de risc, cum ar fi complicaţiile în timpul sarcinii, cele apărute la naştere etc.

În ciuda imposibilităţii de a distinge în mod formal ponderea impactului factorilor de mediu de cel al factorilor ereditari, studiul gemenilor aduce argumente

convingătoare în favoarea implicaţiilor factorilor genetici în schizofrenie. Pe de altă parte, dacă aceste studii confirmă existenţa participării genetice, ele demonstrează de asemenea intervenţia factorilor de mediu în determinismul maladiei, întrucât concordanţa fenotipică este doar de aproximativ 50% la monozigoţi. Astfel, studiile referitoare la gemeni confirmă faptul că schizofrenia este o afecţiune complexă, care rezultă din interacţiunea factorilor etiologici genetici şi de mediu.

STUDIUL COPIILOR GEMENILOR DISCORDANŢI PENTRU SCHIZOFRENIE

Studiul copiilor gemenilor analizează atât implicaţia factorilor genetici, cât şi a factorilor de mediu în apariţia schizofreniei. S-a urmărit evoluţia copiilor gemenilor monozigoţi şi dizigoţi din care cel puţin unul are schizofrenie. Riscul de a dezvolta schizofrenie este similar la copii născuţi din gemeni monozigoţi cu schizofrenie (16,8%) şi la cei născuţi din restul gemenilor monozigoţi sănătoşi (17,4%). În schimb, riscul este semnificativ diferit la copii născuţi din gemeni dizigoţi sănătoşi (2,1%) comparaţi cu cei născuţi din dizigoţi bolnavi (17,4%). Aceste date arată că faptul de a fi crescut de un părinte cu schizofrenie nu duce automat la creşterea riscului de a dezvolta maladia, riscul depinzând mai mult de predispoziţia genetică.

Rolul mediului îşi menţine importanţa sa. Dacă se consideră că gemenii monozigoţi sănătoşi transmit maladia asemenea fraţilor lor bolnavi, acest fapt vine în sprijinul ipotezei că predispoziţia lor biologică deşi identică, nu s-a manifestat. O explicaţie posibilă ar fi că, deşi monozigoţi, subiecţii nu au fost supuşi exact aceloraşi factori de mediu. Astfel, un subiect având un genotip la risc poate să nu dezvolte maladia.

STUDIUL COPIILOR ADOPTAŢI

Această metodă încearcă să evalueze participarea factorilor genetici şi de mediu, şi în special în acest caz, de mediu socio-cultural şi educativ, în afara influenţei post-natale a familiei de origine.

Metodele aplicate includ: studiul copiilor părinţilor cu schizofrenie adoptaţi de familii sănătoase, studiul copiilor părinţilor sănătoşi crescuţi de părinţi adoptivi cu schizofrenie, studiul familiilor de origine ale copiilor adoptaţi, care dezvoltă schizofrenie.

Rezultatele studiilor confirmă puternica participare genetică în recurenţa familială a schizofreniei şi legătura genetică între schizofrenie, tulburarea schizoafectivă şi personalitatea schizotipală. Pe cale de consecinţă, adopţia, adică impactul condiţiilor socio-culturale diferite de cele din mediul de origine, nu pare să diminueze sau să crească riscul apariţiei schizofreniei la copiii care provin dintr-o familie bio-

logică la risc, riscul fiind similar cu cel observat în studiile familiale clasice (de 10 ori mai ridicat la rudele de rangul I). Aceste date evidenţiază importanţa factorului de risc genetic în comparaţie cu cel al mediului familial.

De remarcat faptul că există un număr mai mare de cazuri de schizofrenie şi o mai mare severitate clinică la subiecţii vulnerabili crescuţi de părinţi adoptivi care suferă de o patologie psihiatrică, astfel, impactul relaţiilor familiale tulburate fiind mai puternic în prezenţa unui genotip vulnerabil.

Chiar dacă nu permite o separare clară între influenţele de mediu şi factorii genetici, metoda adopţiei constituie o modalitate importantă de evidenţiere a componentei genetice care stă la baza schizofreniei, rezultatele obţinute fiind în concordanţă cu cele oferite de alte abordări.

Studiile familiale, cele referitoare la gemeni şi cele de adopţie, dovedesc faptul că schizofrenia are o componentă genetică importantă, iar analizele cantitative sugerează că cea mai mare parte a vulnerabilităţii este dată de factorii genetici. Procentul de ereditate este estimat la 83%, iar impactul factorilor de mediu, la 17%.

Modul de transmitere

Actualmente, în ciuda numeroaselor studii şi a progreselor semnificative în domeniul biologiei moleculare, nici o variaţie a unei gene nu a putut fi în mod constant asociată cu un risc mai mare de schizofrenie, iar natura precisă a contribuţiei factorilor genetici nu este cunoscută.

Au fost propuse diverse modele poligenice. Într-un model multifactorial cu efect de prag se presupune că un anumit număr de gene având aceeaşi pondere, îşi combină efectele în mod aditiv, inclusiv cu factori de mediu, pentru a dezvolta riscul de apariţie a schizofreniei. Într-un model poligenic strict, toate genele au aceeaşi pondere. Este posibil ca schizofrenia să fie transmisă de câteva gene, fiecare cu efect moderat sau de numeroase gene, fiecare cu efect scăzut.

Modelul multifactorial cu efect de prag ar putea explica modul în care riscul de schizofrenie scade de la monozigoţi, la rudele de gradul întâi, al doilea, al treilea etc. Şi alte observaţii vin în favoarea acestui model: riscul ca un individ să dezvolte schizofrenie creşte odată cu numărul de rude afectate; dacă severitatea tulburării este echivalată de gradul vulnerabilităţii pentru boală, aceasta ar explica creşterea concordanţei la gemeni sau la rudele de gradul întâi, proporţional cu severitatea bolii la pacientul în cauză.

În modelul mixt se admite ipoteza unui efect de genă majoră, şi anume una dintre gene (majoră) să aibă o pondere mai importantă şi să combine efectele sale cu cele ale genelor cu pondere mai redusă, numite gene minore. Se încearcă localizarea eventualelor gene cu efect major prin strategiile de *linkage*. Studiile familiale care pornesc de la modelul mixt nu resping modelul multifactorial poligenic strict.

O altă ipoteză este legată de heterogenitatea genetică şi încearcă să explice variabilitatea fenomenelor clinice şi a expresiilor biologice observate la pacienţi. Schizofrenia ar putea fi o colecţie de tulburări, fiecare asociată cu o zonă de pondere majoră care poate fi moştenită dominant sau recesiv.

Constatându-se vârsta de debut mai precoce şi gravitatea simptomatologiei accentuată progresiv de-a lungul generaţiilor, a fost propus şi un alt mecanism, şi anume anticipaţia. Fenomenul de anticipaţie pare să aibă la bază anumite mutaţii dinamice: secvenţe repetate de nucleotide devin instabile şi cresc în dimensiuni, din generaţie în generaţie. Întrucât fenomenul de anticipaţie a fost demonstrat în schizofrenie, se caută existenţa repetiţiilor de trinucleotide patologice responsabile de anticipare, în familiile pacienţilor cu schizofrenie, chiar dacă mecanismul biologic de anticipaţie nu este univoc.

Heterogenitatea clinică a schizofreniei şi problematica tulburărilor de spectru creează dificultăţi metodologice importante pentru studiile genetice. O modalitate de ameliorare a selecţiei populaţiei cercetate o constituie aplicarea interviurilor diagnostice şi a criteriilor diagnostice operaţionale. O altă abordare, în cercetarea factorilor de vulnerabilitate genetică la schizofrenie, constă în definirea endofenotipului, nu în termeni generali de schizofrenie, ci pe baza altor parametri care pot fi de ordin clinic (dimensiunea pozitivă, negativă, dezorganizată), biologic, cognitiv etc. Se poate defini astfel fie un anumit endofenotip al schizofreniei, fie un teren de vulnerabilitate căutat la membrii familiei pacientului. Un endofenotip eficient ar trebui să fie fiabil, stabil, ereditar şi să identifice riscul unui individ de a se îmbolnăvi de o anumită maladie, aşa cum nivelul plasmatic crescut de lipide indică un risc de boală cardiovasculară. Principalul avantaj al utilizării endofenotipurilor constă în faptul că ele sunt corelate cu funcţii şi substraturi neurobiologice specifice, asociate cu schizofrenia, ceea ce face ca abordarea mecanismelor genetice să fie mai puţin complexă decât atunci când ea se bazează doar pe criteriile mai heterogene şi mai subiective ale diagnosticului standardizat.

Markerii biologici utilizaţi în studiile genetice se referă la factori biochimici, particularităţi neuroanatomice, neurofiziologice, cognitive, care s-au dovedit a avea o rată semnificativă de ereditate. Printre aceştia o importanţă particulară o au mişcările de urmărire oculară, modificarea potenţialelor evocate şi evaluările neurocognitive. Alte fenotipuri studiate se referă la modificările cerebrale structurale şi la anomalii ale densităţii receptorilor dopaminergici D2. Toate acestea sunt trăsături caracteristice ale pacienţilor cu schizofrenie şi ale unei proporţii din rudele lor, constituind *markeri* de predispoziţie faţă de boală.

Principalele strategii prin care se încearcă identificarea genelor şi polimorfismelor genetice responsabile de predispoziţia la schizofrenie sunt: cercetarea sistematică a genomului (genom-scan) şi abordarea genelor candidate. Genele sau anumite regiuni ale cromozomilor sunt considerate candidate, atunci când este probabil ca ele să fie implicate în etiologia bolii.

Modalităţile de cercetare în genetica moleculară se referă la studiile de *linkage* şi de asociere, care încearcă să identifice genele responsabile de declanşarea schizofreniei. Studiile de *linkage* necesită un număr important de familii de pacienţi şi sunt utile în special în decelarea unei eredităţi, unde un număr mic de gene are un efect relativ important, iar studiile de asociere sunt mai adecvate când modul de transmitere corespunde unei eredităţi poligenice, unde un număr mare de gene are un efect minor.

Metoda asocierii pare în mod special adaptată schizofreniei întrucât nu necesită nici o altă ipoteză majoră în afară de existenţa unei contribuţii genetice în schizofrenie. Ea compară distribuţiile alelice şi genotipice între populaţia de bolnavi şi lotul–martor. Pentru a creşte puterea statistică a detecţiei trebule realizate analize multicentrice.

Una dintre cele mai interesante abordări o constituie studiul genelor candidate corelate cu factorii neurobiologici implicaţi în dezvoltarea schizofreniei. Confirmarea ipotezei dopaminergice care pare să explice, între altele, coexistenţa dimensiunilor pozitivă, negativă şi dezorganizată, conduce la concluzia că genele implicate în metabolismul dopaminei constituie gene candidate de prim rang în cercetarea predispoziţiei la schizofrenie.

Printre cele mai studiate regiuni cromozomiale se numără cele legate de receptorii dopaminergici D2 şi D3, de tirozin-hidroxilază, enzimă implicată în metabolismul dopaminei, de 2-3 ciclic nucleotid 3-fosfodiesterază (CNP) cu rol în funcţia oligodendrocitelor, de factorul neurotrofic cerebral (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), de catecol-O-metil transferază (COMT). Există şi studii legate de receptorii serotoninergici.

Deşi studiile oferă rezultate promiţătoare, bazele moleculare genetice ale tulburării rămân neclare. Una din abordările care îşi propun să elucideze aceste mecanisme constă în examinarea eredităţii proceselor fiziopatologice care mediază între genotipul şi fenotipul bolii. Cele mai investigate sunt procesele cognitive. Se evaluează covariaţia deficitelor neurocognitive cu gradul de relaţie ereditară cu un proband, la gemenii monozigoţi sau dizigoţi neafectaţi, ai pacienţilor cu schizofrenie. Rezultatele sugerează existenţa unor dimensiuni multiple moştenite independent, privind deficitul neuronal în schizofrenie, încurajând o căutare a genelor care contribuie la variaţia cantitativă a aspectelor discrete ale vulnerabilităţii la boală. Alte studii sugerează că sindromul de deficit din cadrul schizofreniei, prin caracteristicile clinice şi neurobiologice prezentate, poate constitui un *marker* pentru un grup de pacienţi, şi deci un fenotip util în studiile de *linkage* genetic.

Studiul regiunilor candidate, rezultate din cercetarea sistematică a genomului (genom scan), a indicat următorii cromozomi ca fiind probabil implicaţi: 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 21, 22, X.

În concluzie, studiile de asociere şi de *linkage* nu oferă încă rezultate suficient de convingătoare. Multiple gene şi alele în combinaţii diferite par să contribuie la

substratul genetic, iar o bună parte dintre genotipurile transmise rămân fără expresie clinică.

În prezent, se pune accentul pe definiţia precisă a endofenotipurilor, diminuarea complexităţii genetice prin selecţionarea de populaţii izolate în care variabilitatea genetică este redusă şi aplicarea unor metode moderne de analiză statistică.

Indiferent de mecanismul genetic implicat, procentele de concordanţă fenotipică, de aproximativ 50% la gemenii monozigoţi precum şi observaţia copiilor gemenilor, demonstrează importanţa factorilor de mediu în determinismul schizofreniei.

Schizofrenia este o boală cu expresie fenotipică variabilă, cu o etiologie insuficient înţeleasă, care implică o contribuţie genetică majoră, dar şi factori de mediu care interacţionează cu vulnerabilitatea genetică.

MECANISME NEUROCHIMICE

Cel mai plauzibil mecanism al patogenezei schizofreniei implică neuroreceptorii. Schizofrenia ar putea fi expresia unei anomalii genetice, care este compatibilă cu datele privind anomaliile structurale în schizofrenie, iar afectarea cerebrală poate antrena fluctuaţii patologice la nivelul neurotransmiţătorilor.

Iniţial studiile au încercat să investigheze indirect unele aspecte ale funcţiei cerebrale, recurgând la evaluări periferice: lichid cefalorahidian, plasmă, trombocite, limfocite etc. Ulterior, mecanismele neurotransmiterii au fost studiate într-un mod mai direct fie la nivelul ţesutului cerebral-postmortem, fie *in vivo*, prin tehnici imagistice.

Majoritatea ipotezelor se referă la o asociere între schizofrenie şi perturbări ale mecanismelor monoaminelor, ale neurotransmiţătorilor aminoacizi şi ale neuropeptidelor.

Mecanisme monoaminergice

Monoaminele au un rol important în schizofrenie. Astfel, au fost propuse diverse ipoteze privind implicarea dopaminei (DA), noradrenalinei (NA) şi serotoninei (5-hidroxitriptamina, 5-HT), precum şi a enzimei comune de degradare, monoaminoxidaza (MAO).

DOPAMINA

Dintr-un număr mare de teorii, ipoteza unui exces funcţional al dopaminei în schizofrenie este cea mai acceptată, fapt care a condus la numeroase investigaţii în

această direcţie. Ipoteza dopaminergică nu poate însă explica întregul tablou clinic al schizofreniei şi variaţiile sale.

Apariţia teoriei dopaminergice a fost legată în principal de două observaţii mai mult sau mai puţin contemporane: efectul antipsihotic al medicamentelor neuroleptice şi capacitatea amfetaminei (precum şi a altor substanţe stimulante ale mecanismelor dopaminergice – cocaina, L-dopa) de a induce simptome psihotice.

Descoperirea proprietăţilor antipsihotice ale primului neuroleptic, clorpromazina în 1952, de către Delay şi Deniker şi demonstrarea influenţei acesteia asupra receptorilor dopaminergici s-au numărat printre primele argumente. Studiile extinse la un număr mare de agenţi antipsihotici, demonstrează că blocarea receptorilor dopaminergici constituie principala acţiune farmacologică împărtăşită de toate aceste substanţe. Există o înaltă corelaţie între eficienţa clinică a neurolepticelor din toate grupele şi abilitatea acestora de a bloca receptorii DA *in vitro*. Neurolepticele blochează mai ales receptorii dopaminergici D2 ceea ce a constituit un argument în favoarea ipotezei hiperactivităţii dopaminergice în schizofrenie.

Dezvoltarea tehnicilor de imagistică a permis studierea in vivo a procentajului de ocupare a receptorilor dopaminergici D2, arătând că efectul antipsihotic apare atunci când aproximativ 70% dintre receptorii D2 sunt ocupaţi. Nu se poate însă afirma că blocajul receptorilor dopaminergici D2, poate explica în exclusivitate eficacitatea neurolepticelor. Un factor care trebuie luat în considerare este faptul că blocarea receptorilor apare într-adevăr din primele zile de tratament, însă ameliorarea clinică survine doar la câteva săptămâni, ceea ce constituie aşa-numitul interval terapeutic.

Noile neuroleptice au pus accentul şi pe alţi receptori ca potenţială ţintă de acţiune antipsihotică. Deci, dacă blocajul receptorilor dopaminergici D2, postsinaptici, rămâne principalul mecanism comun al neurolepticelor, actualmente nu mai poate fi considerat ca singurul fenomen care explică eficacitatea acestora.

EFECTUL PRODUS DE AMFETAMINĂ

Observarea simptomelor psihotice induse de amfetamină a constituit un argument important în favoarea ipotezei dopaminergice. Faptul că stimulantele dopaminergice (amfetamina, cocaina şi, în mai mică măsură, metilfenidatul, efedrina, levodopa, bromocriptina) pot declanşa stări psihotice de *novo* sau pot agrava simptomele psihotice la pacienţii cu schizofrenie, sugerează o alterare a sistemului dopaminergic şi totodată originea presinaptică a anomaliei.

Pe de altă parte, efectele imediate ale amfetaminei nu sunt cele asemănătoare psihozei. Simptomele psihotice, în special cele de tip paranoid, apar la intervale variabile, însă ele nu se declanşează la toţi pacienţii. Absenţa simptomelor negative din tabloul clinic produs de substanţele amintite, diminuează validitatea acestui model farmacologic al schizofreniei. La subiecţii sănătoşi se observă o relaţie doză-efect, fenomen existent şi la unii pacienţi cu schizofrenie, care au însă un prag mai

scăzut. La unii dintre pacienţi nu se înregistrează un astfel de efect ci, din contră, o ameliorare a halucinaţiilor, ceea ce ilustrează o dată în plus, heterogenitatea schizofreniei.

În concluzie, în ciuda faptului că majoritatea dovezilor sunt indirecte, amfetamina produce simptome psihotice în mod frecvent. Se consideră că efectele amfetaminei se datorează mai degrabă dopaminei decât noradrenalinei.

Plecând de la ipoteza dopaminergică, au fost întreprinse numeroase studii care şi-au propus confirmarea acestei teorii. Studiile s-au orientat pe de o parte către căutarea unei hiperdopaminergii datorate unei disfuncţii post-sinaptice, investigând în principal densitatea receptorilor DA şi, pe de altă parte, către analiza *markerilor* periferici care reflectă originea posibil presinaptică a hiperactivităţii dopaminergice. Rezultatele au arătat limitele conceptului iniţial, astfel încât, actualmente, ipotezele se referă la o tulburare mai complexă a sistemului dopaminergic.

INDICATORI PERIFERICI AI FUNCŢIEI DOPAMINERGICE

Analizarea indirectă a activităţii dopaminergice centrale se poate face cu ajutorul *markerilor* periferici. Aceşti indicatori reflectă activitatea dopaminergică presinaptică.

Acidul homovanilic

Acidul homovanilic (HVA) este principalul catabolit al DA în sistemul nervos central şi poate fi dozat în trei compartimente biologice diferite: lichid cefalorahidian (LCR), urină, plasmă. Evaluarea HVA pare a fi un bun indicator al activităţii DA presinaptice, întrucât producţia sa este legată de eliberarea şi degradarea DA.

Majoritatea studiilor care au evaluat concentraţia *HVA în LCR* la pacienţii cu schizofrenie, nu evidenţiază diferenţe semnificative între pacienţii cu schizofrenie şi subiecţii sănătoşi sau cu alte tulburări. Relativ puţine studii au indicat niveluri mai scăzute de HVA la pacienţi, deci nu există o dovadă clară, la acest nivel, pentru un *turn-over* crescut al DA în schizofrenie.

HVA plasmatic este mai uşor de evaluat, însă rezultatele pot fi perturbate de numeroşi factori, care ţin de metabolismul şi de starea fizică a persoanei respective. HVA plasmatic provine din DA centrală şi periferică. În ciuda heterogenităţii datelor, se pot identifica anumite puncte de interes privind HVA plasmatic. La pacienţii netrataţi, nivelul crescut de HVA plasmatic pare a fi corelat cu simptomatologia pozitivă, pe când într-un subgrup de pacienţi cu simptome negative nivelul de HVA este comparativ mai scăzut. Observaţiile au constituit argumente pentru propunerea unei hipodopaminergii (pe lângă hiperdopaminergie) în schizofrenie. Pacienţii cu un nivel de HVA crescut înainte de tratament par să răspundă mai bine la tratament.

Dopamina cerebrală

Evaluarea directă a dopaminei cerebrale se bazează pe cercetarea postmortem a ţesutului cerebral. Majoritatea pacienţilor au fost expuşi timp îndelungat tratamentului neuroleptic, însă influenţa acestuia este greu de evaluat. Principalele zone investigate au fost: nucleul caudat, nucleul acumbens, putamen. Unele studii au constatat niveluri crescute de DA în nucleul caudat şi acumbens, precum şi o asimetrie în ceea ce priveşte distribuţia concentraţiei dopaminei la pacienţii cu schizofrenie, care poate fi corelată cu ipoteza că schizofrenia este asociată cu o disfuncţie a lateralizării.

Nivelul presinaptic de dopamină a fost investigat şi prin tehnici imagistice, majoritatea raportând un nivel crescut al sintezei, mai ales la nivelul striatului.

Deşi nu pot confirma ipoteza dopaminergică, aceste rezultate ilustrează modificări subtile ale metabolismului DA, indicând faptul că sistemul DA este tulburat în schizofrenie. Cea mai probabilă origine a tulburărilor din schizofrenie rămâne însă receptorul dopaminergic postsinaptic.

Receptori dopaminergici

Studiile sugerează că hiperdopaminergia nu rezultă din creşterea *turn-over*-ului dopaminei, ci din creşterea sensibilităţii receptorilor dopaminergici.

Actualmente familia receptorilor dopaminergici numără cel puţin cinci subtipuri de receptori codaţi de cinci gene diferite, care pe baza similarităţii structurii genetice şi a profilului farmacologic se împart în D1-*like* (D1, D5) şi D2-*like* (D2a, D2b, D3, D4). Receptorii D1-*like* stimulează formarea de AMPc (adenozin 3-5-monofosfat ciclic) prin activarea unei proteine Gs (stimulatoare), iar receptorii D2-like activează o proteină Gi sau Go (inhibitoare), ducând la inhibarea formării de AMPc.

Receptorii D1 şi D2 se află în special în nucleii caudat/putamen şi acumbens, tuberculul olfactiv, D3 în special în nucleul acumbens, iar D4 sunt concentraţi în cortexul prefrontal.

Actualmente studiile se concentrează pe D3 şi D4. Unul din motivele de interes pentru D3 îl constituie distribuţia sa regională, el părând să aibă un rol interesant asupra comportamentului.

Interesul pentru D4 decurge în special din preferinţa clozapinei pentru acest receptor. Cercetarea receptorilor dopaminergici s-a orientat mult timp în special spre D2, datorită faptului că era considerat principalul mediator al efectelor postsinaptice, ceea ce în prezent se ştie că este doar parţial adevărat.

STUDII POSTMORTEM ALE RECEPTORILOR DOPAMINERGICI

Studiile postmortem au evidenţiat, de cele mai multe ori, o creştere a densităţii receptorilor D2, în special la nivelul ganglionilor bazali, ceea ce vine în sprijinul ipotezei dopaminergice.

Principala problemă care se pune în legătură cu aceste rezultate este medicaţia neuroleptică pe care mulţi dintre pacienţi au urmat-o timp îndelungat. Tratamentul neuroleptic cronic pare să determine creşterea numărului de receptori postsinaptici dopaminergici. Se pare, astfel, că medicamentele responsabile de elaborarea ipotezei dopaminergice fac dificilă demonstrarea ei.

Au fost raportate şi modificări ale receptorilor D3 şi D4. Anumite studii au sugerat că anomaliile dopaminergice se află la nivel intracelular, legat de anumite proteine, care integrează căile de transmitere ale DA şi glutamatului în neuronii talamici.

STUDII IMAGISTICE ALE RECEPTORILOR DOPAMINERGICI

Dezvoltarea tehnicilor de imagistică funcţională: tomografia cu emisie de pozitroni (PET) şi tomografia cu emisie unică de fotoni (SPET, SPECT) a făcut posibilă studierea receptorilor dopaminergici, la pacienţii cu schizofrenie, înainte ca aceştia să fie trataţi. Însă utilizarea tehnicilor imagistice nu a reuşit, în ciuda aşteptărilor, să rezolve controversa referitoare la statusul receptorilor D2 în schizofrenie.

Două studii de referinţă, studiul Johns Hopkins şi studiul Karolinska, au aplicat diagnosticul de schizofrenie conform DSM-III şi au încercat să elucideze problema receptorilor dopaminergici. În primul studiu, s-a constatat o creştere clară şi semnificativă a densităţii locurilor de legare la receptorii D2 la pacienţii cu schizofrenie. Cel de-al doilea studiu a obţinut rezultate total diferite de primul studiu, numărul receptorilor dopaminergici nefiind semnificativ diferit la pacienţii cu schizofrenie faţă de lotul-control. Nici luarea în studiu a unui număr mai mare de subiecţi nu a ilustrat creşterea densităţii receptorilor D2. Este interesant că ambele studii au evidenţiat o asimetrie între densităţile receptorilor dopaminergici, cu o densitate mai mare în partea stângă, asimetrie care nu a fost observată la lotul-martor. Nici studiile ulterioare nu au clarificat această controversă.

Deşi imagistica funcţională a adus date importante, rezultatele sunt contradictorii, fiind oferite diferite explicaţii cu privire la aceste divergenţe. Dintre aceste explicaţii este de reţinut că diferenţele dintre cantitatea de dopamină endogenă la pacienţi şi respectiv la lotul-martor, pot masca o diferenţă a densităţii de receptori D2, astfel încât creşterea dopaminei endogene antrenează o scădere a locurilor de fixare disponibile pentru ligand. Totodată rezultatele contradictorii reflectă heterogenitatea clinică a schizofreniei, iar creşterea receptorilor D2 poate fi regăsită la un subgrup de pacienţi pentru care teoria unei hiperdopaminergii postinaptice este valabilă.

Teoria dopaminergică a ocupat un loc important timp îndelungat şi continuă să ridice numeroase semne de întrebare. Ipoteza se bazează aproape în totalitate pe dovezi farmacologice indirecte, iar tulburarea funcţiei dopaminergice în schizofrenie, deşi se sprijină pe rezultatele pozitive a numeroase studii, nu este întotdeauna confirmată.

O proporţie importantă de pacienţi cu schizofrenie răspund slab sau deloc la tratamentul cu medicamente antidopaminergice. Răspunsurile slabe sunt întâlnite în special în cazurile cu simptomatologie negativă.

Simptomele psihotice provocate de agoniştii dopaminergici mimează mai degrabă forma paranoidă a schizofreniei. O simptomatologie asemănătoare altor forme de schizofrenie şi o simptomatologie negativă este provocată de fenilciclidina (PCP) care pare să acţioneze predominant ca antagonist al receptorului glutamatergic, N-metil-D-aspartat (NMDA).

Astfel, se pare că teoria hiperdopaminergică poate explica mai bine simptomele pozitive, pe când simptomele negative sugerează o hipofuncţie dopaminergică. Pe de altă parte, simptomele pozitive şi negative pot apărea simultan, iar o ipoteză globală ar trebui să explice acest fenomen. În concluzie, se consideră că hiper- şi hipofuncţia dopaminergică există simultan în diferite părţi ale sistemului nervos central. De asemenea, un alt sistem decât cel dopaminergic poate fi tulburat, determinând o disfuncţie diferenţială a sistemului dopaminergic.

Heterogenitatea schizofreniei rămâne o dificultate importantă în investigarea tulburărilor biochimice şi deci un posibil factor perturbator.

Trebuie amintit că eficacitatea terapeutică a agenţilor dopaminergici nu este limitată la schizofrenie, ci se extinde la simptomatologia psihotică în general.

În prezent, teoria dopaminergică poate cel mai bine servi ca punct de plecare în încercarea de a analiza, în profunzime, dezechilibrele neurotransmiţătorilor în schizofrenie şi în alte stări psihotice.

MODELE ALE TEORIEI DOPAMINERGICE

Pe măsură ce ipoteza dopaminergică iniţială, care postula o hiperdopaminergie postsinaptică, a evoluat, au fost elaborate diferite modele pentru a explica datele existente.

Weinberger avansează conceptul unui dezechilibru dopaminergic în schizofrenie, considerând că simptomele negative sunt determinate de o hipodopaminergie corticală, iar cele pozitive de o hiperdopaminergie subcorticală. Acelaşi autor sugerează o dereglare a conexiunilor prefrontale şi limbice prin proiecţii intracorticale sau structuri subcorticale.

Importanţa interacţiunilor dintre dopamină şi glutamat precum şi a funcţiei complexe a striatului a fost subliniată de numeroase studii, avansându-se ipoteza că simptomele pozitive şi negative în schizofrenie ar fi secundare perturbărilor dopaminei şi glutamatului, care influenţează circuite neuronale distincte, aceşti neurotransmiţători fiind sub control reciproc şi interacţionând la nivelul striatului. Ei descriu căi neuronale, care leagă striatul, talamusul şi cortexul, cu rol activator şi inhibitor. Dopamina şi glutamatul modulează căile excitatorii şi inhibitorii, cu efecte asupra activităţii psihomotorii. O implicaţie importantă a influenţei excitatorii şi inhibitorii a dopaminei prin căile descrise ar fi că dopamina serveşte ca regulator al balanţei între

feedback-ul pozitiv şi negativ în striat. Autorii ajung la concluzia unui dezechilibru al neurotransmiţătorilor care implică în special dopamina, glutamatul şi acidul gamma-amino-butiric (GABA) în complexul cortico-striato-talamic şi care poate juca un rol important în patogenia schizofreniei.

Grace propune un alt model al ipotezei dopaminergice. Simptomatologia pozitivă ar avea la bază o hipofrontalitate, responsabilă de o scădere a eliberării acidului glutamic în structurile subcorticale, ceea ce duce la o hiper-reactivitate a neuronilor dopaminergici mezolimbici la stimulii din mediu. Simptomatologia negativă s-ar explica prin scăderea eliberării tonice de dopamină corticală, ceea ce face ca neuronii dopaminergici mezolimbici să devină insensibili la stimulii exteriori. Grace arată, de asemenea, că blocajul activităţii neuronilor dopaminergici mezolimbici este determinant pentru efectul terapeutic al neurolepticelor, iar timpul necesar opririi activităţii ar fi identic cu intervalul terapeutic.

La nivel cerebral se cunosc patru căi neuronale dopaminergice care pot explica, în parte, atât efectele terapeutice ale neurolepticelor, cât şi unele dintre efectele adverse ale acestora. Acestea sunt:

1) calea dopaminergică nigro-striată – de la substanţa neagră la ganglionii bazali (nucleul caudat, putamen, *globus pallidus*), care pare implicată în controlul mişcărilor. Această cale nu este afectată în schizofrenia netratată, dar ca urmare a tratamentului cu neuroleptice apare la acest nivel o inhibare a transmisiei dopaminergice care conduce la apariţia efectelor extrapiramidale secundare medicaţiei;

2) calea dopaminergică mezolimbică – de la aria tegmentului ventral la nucleul acumbens, parte a sistemului limbic, considerată a fi implicată în producerea simptomelor pozitive din schizofrenie, datorită unei hiperactivităţi dopaminergice la acest nivel;

3) calea dopaminergică mezocorticală – de la aria tegmentală ventrală la ariile corticale frontale în special, dar şi la alte arii corticale, care pare să fie implicată în producerea simptomelor negative prin intermediul unei hipoactivităţi dopaminergice la acest nivel;

4) calea dopaminergică tubero-infundibulară – de la hipotalamus la glanda pituitară anterioară, care controlează secreţia de prolactină (dopamina inhibă secreţia de prolactină). Ca urmare a medicaţiei neuroleptice, care produce blocarea receptorilor dopaminergici, secreţia de prolactină este crescută.

Ipoteza dopaminergică, în forma sa clasică, considera că la nivel subcortical există un exces de dopamină, care împreună cu o hiperstimulare a receptorilor D2 este asociată cu apariţia simptomelor pozitive din schizofrenie. La această ipoteză iniţială s-a adăugat ulterior, în anii '90 ai secolului trecut, ideea că un deficit de dopamină împreună cu o hipostimulare a receptorilor dopaminergici D1 de la nivelul cortexului prefrontal, au ca rezultat apariţia simptomelor negative şi a deficitelor cognitive din schizofrenie. Extinderea acestei teorii propune că ambele tipuri de anomalii dopaminergice derivă din alterarea conectivităţii sinaptice la nivelul cortexului

prefrontal, alterarea fiind mediată de o hipofuncţie a receptorilor glutamatului de tip NMDA (N-metil-D-aspartat).

În concluzie, sistemul dopaminergic joacă un rol important în schizofrenie, dar ipoteza unei simple activităţi hiperdopaminergice nu pare suficientă în lumina *cunoştinţelor actuale*.

Serotonina

Serotonina este sintetizată la nivelul butonilor terminali neuronali din triptofan cu ajutorul enzimei triptofan-hidroxilaza (enzimă limitatoare a procesului) în 5-hidroxi-triptofan care trece apoi în serotonină (5-HT). Ea este metabolizată în special de monoamin-oxidază (MAO), principalul metabolit fiind acidul 5-hidroxi-indol-acetic (5-HIAA).

Ipoteza serotoninergică a schizofreniei a fost elaborată înaintea celei dopaminergice, însă nu a beneficiat de aceeaşi atenţie. Ipotezele au plecat de la observaţiile asupra substanţelor asemănătoare serotoninei precum dietilamida acidului d-lisergic (LSD). LSD are o structură apropiată de cea a serotoninei, perturbă activitatea acesteia şi este cunoscută pentru capacitatea de a provoca halucinaţii. Există argumente pentru rolul sistemului serotoninergic şi în special al receptorilor 5HT2A, în etiologia schizofreniei, care sunt stâns legate de interacţiunile serotoninei cu alte monoamine şi cu glutamatul.

Cercetările s-au orientat asupra variaţiilor densităţilor receptorilor serotoninergici (activitatea postsinaptică) şi a indicatorilor periferici (activitatea presinaptică).

RECEPTORII SEROTONINERGICI

Receptorii serotoninergici se împart în receptori presinaptici, principalii fiind 5-HT-1A şi 5-HT-1D, şi numeroşi receptori postsinaptici.

Cercetătorii au încercat să evalueze densitatea receptorilor 5-HT în ţesutul cerebral postmortem sau cu ajutorul tehnicilor de imagistică. Rezultatele rămân însă variabile, parţial datorită diferiţilor factori perturbatori: tratament, consum de substanţe psihoactive, probleme metodologice. S-a sugerat că alterarea mecanismelor serotoninergice de la nivelul cortexului prefrontal reflectă un cortex incapabil de o inhibiţie subcorticală corectă, determinând o creştere a funcţiei dopaminergice.

Receptorii 5-HT s-au bucurat de atenţie şi din perspectiva acţiunii antipsihoticelor moderne. Antipsihoticele mai noi (Clozapina, Risperidona, Olanzapina) şi într-o mai mică măsură şi cele clasice (Clorpromazina, Tioridazina) antagonizează, *in vitro*, receptorii 5-HT2, prin care serotonina inhibă eliberarea dopaminei în special la nivelul căii dopaminergice mezocorticale. Există o interacţiune neuroanatomică şi funcţională între serotonină şi sistemul dopaminergic, serotonina având posibilitatea de a inhiba eliberarea dopaminei la anumite niveluri, prin intermediul receptorilor

5-HT-2. Acest lucru pare să se manifeste la nivelul căii dopaminergice mezocorticale cu originea în aria tegmentală ventrală, unde serotonina eliberată în exces de la nivelul nucleilor rafeului, inhibă transmisia dopaminergică şi contribuie la apariţia simptomelor negative. Antipsihoticele atipice blochează excesul serotoninergic şi au capacitatea de a reduce simptomele negative.

Fără a putea suprapune în totalitate rezultatele obţinute *in vitro* cu ceea ce se petrece *in vivo*, se poate presupune că există o modificare simultană a transmiterii dopaminergice şi serotoninergice, care să amelioreze efectul neurolepticelor şi în special al celor moderne. Studiul corelaţiei dintre receptorii 5-HT şi ameliorarea simptomelor negative au condus la rezultate neconcludente.

INDICATORI PERIFERICI AI FUNCŢIEI SEROTONINERGICE

Studiile indicatorilor periferici au încercat să demonstreze o hiperactivitate serotoninergică centrală, întrucât unii pacienţi prezintă o creştere a 5-HT plasmatice.

Dozajul plasmatic al acidului 5-hidroxi-indol-acetic (5-HIAA), metabolit principal al 5-HT, nu este un indicator specific al activităţii serotoninergice centrale. Rezultatele studiilor legate de acest metabolit în lichidul cefalo-rahidian (LCR) sunt contradictorii.

Cercetarea simultană a metaboliţilor dopaminei şi serotoninei a arătat că ameliorarea clinică este corelată cu o creştere a raportului HVA/HIAA mai degrabă decât cu creşterea izolată a acidului homovanilic (HVA).

Deşi s-a raportat o concentraţie plasmatică scăzută a triptofanului (precursor al serotoninei), administrarea orală de doze mari din această substanţă nu a dus la ameliorarea simptomelor pacienţilor cu schizofrenie.

Există elemente care susţin ipoteza unui dezechilibru serotoninergic cortico-subcortical. Efectul psihotomimetic al agoniştilor serotoninergici şi acţiunea neurolepticelor ar pleda în favoarea unei hiperactivităţi serotoninergice subcorticale, care ar determina simptomatologia pozitivă. În paralel, observaţiile privind o asociere între scăderea 5-HIAA în LCR şi o atrofie corticală, precum şi reducerea densităţii receptorilor 5-HT-2 la nivelul cortexului frontal, conduc la ideea unei hipoactivităţi serotoninergice prefrontale în cazul simptomatologiei negative.

Întrucât sistemul serotoninergic interacţionează cu cel dopaminergic, nu se poate distinge actualmente în ce sens merge această corelaţie/dacă perturbările serotoninei sunt o cauză sau o consecinţă a perturbărilor dopaminei.

Noradrenalina

Ipoteza unei disfuncţii noradrenergice în schizofrenie a fost evocată relativ recent, ţinând cont de rolul dopaminei în sinteza noradrenalinei şi de interacţiunile dintre cele două sisteme.

Dopamin-beta-hidroxilaza (DBH) catalizează conversia dopaminei în noradrenalină şi constituie un marker enzimatic pentru neuronii noradrenergici. Studiile asupra DBH la pacienţii cu schizofrenie nu au condus la rezultate concludente, posibil şi datorită problemelor metodologice cum ar fi labilitatea postmortem a enzimei şi influenţa tratamentului.

Metoxi-hidroxi-fenil-glicolul (MHPG) este produsul principal al metabolismului noradrenalinei centrale. Încercarea de a găsi o corelaţie între nivelul MHPG şi diagnosticul de schizofrenie sau severitatea clinică a acesteia a dus şi ea la rezultate neconcludente. Unele studii găsesc, la pacienţii cu simptome predominant negative, un nivel crescut de MHPG şi respectiv un nivel plasmatic scăzut de HVA. În mod similar, studiile pe receptorii noradrenergici au dus la rezultate variabile.

În concluzie, datele referitoare la rolul noradrenalinei în schizofrenie sunt complexe şi divergente. Totuşi, rezultatele sugerează faptul că perturbările transmisiei noradrenergice joacă probabil un rol în fiziopatologia schizofreniei prin intermediul modulării activităţii dopaminergice.

Histamina

Se descriu trei clase de receptori histaminergici (H 1,2,3) cu distribuţie diferită în ariile cerebrale. Studiile referitoare la histamină sunt mai puţin numeroase, ea fiind investigată ţinându-se seama de interacţiunea cu alte sisteme de neurotransmiţători. Au fost investigate interacţiunile sistemelor histaminergice şi serotoninergice, la pacienţii cu tratament neuroleptic fără a putea fi trase concluzii clare.

Monoaminoxidaza

Monoaminoxidaza (MAO) este o enzimă implicată în degradarea dopaminei, serotoninei şi noradrenalinei. Cercetările asupra activităţii MAO în schizofrenie se referă în special la activitatea MAO plachetară.

Deşi multe studii indică o diminuare a MAO plachetare la pacienţii cu schizofrenie, aceasta este moderată şi nu este sigur că ea reflectă o scădere a activităţii MAO cerebrale, mai ales că studiile postmortem nu au relevat o scădere a MAO în ţesutul cerebral. Activitatea MAO plachetară este legată de tratamentul neuroleptic, fapt care poate explica într-o anumită măsură divergenţa rezultatelor. Rezultatele obţinute la gemenii monozigoţi discordanţi pentru schizofrenie sugerează că scăderea activităţii MAO plachetare ar putea fi un *marker* genetic de vulnerabilitate.

În ceea ce priveşte activitatea MAO din ţesutul cerebral, rezultatele sunt contradictorii.

În concluzie, sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica posibilul rol jucat de MAO în schizofrenie.

Neurotransmiţători aminoacizi

GLUTAMATUL

Glutamatul este cel mai important neurotransmiţător excitator din sistemul nervos central. Este sintetizat din glutamină prin intermediul unei enzime numite glutaminază, localizată pe mitocondrii. Glutamatul este îndepărtat prin intermediul unor transportori specifici.

Implicarea aminoacizilor excitatori în fiziopatologia schizofreniei a fost invocată în urma descrierii psihozelor secundare ingestiei de fenil-ciclidină (PCP). Această substanţă poate induce tablouri clinice asemănătoare schizofreniei, cu simptome nu doar pozitive (ca amfetamina), ci şi negative, precum şi tulburări ale fluxului gândirii. PCP şi ketamina sunt antagonişti necompetitivi ai receptorilor glutamatului de tip N-metil-D-aspartat (NMDA). Investigarea receptorului NMDA în schizofrenie este importantă, mai ales dacă se iau în consideraţie rapoartele care arată că o singură doză de PCP poate declanşa simptome asemănătoare schizofreniei la subiecţii vulnerabili şi poate exacerba simptomele la pacienţii stabilizaţi.

Receptorii glutamatului

Acidul glutamic este aminoacidul excitator cel mai abundent la nivelul sistemului nervos central (SNC) şi există mai multe tipuri de receptori, cum sunt cei asociaţi canalelor de calciu: NMDA (N-metil-D-aspartat), AMPA (acidul alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole-propionic) şi kainatul, denumiţi după agoniştii selectivi care se fixează la nivelul lor. Ocuparea receptorilor NMDA de către glutamat determină deschiderea canalelor de calciu şi, consecutiv, stimularea neuronală. Receptorii NMDA au, de asemenea, un rol important în modularea funcţiei sinaptice şi plasticitatea sinapselor.

Receptorii NMDA intervin în principal în modularea activităţii dopaminergice mezocorticale, iar cei non-NMDA modulează activitatea dopaminergică mezolimbică.

Studiile asupra receptorilor glutamatului şi a subunităţilor acestora au evidenţiat modificări semnificative în diferite zone. Demonstrarea unui deficit lateralizat oferă un argument teoriilor lateralizării anormale a funcţiei cerebrale în schizofrenie, invocate de teoria neurodezvoltării.

Anumite studii aduc dovezi compatibile cu un exces al inervaţiei asigurată de glutamat la nivelul cortexului frontal, la pacienţii cu schizofrenie. Rezultatele sunt concordante cu datele anatomopatologice. S-a sugerat că excesul de *markeri* ai glutamatului în ariile corticale frontale este corelat cu tulburări ale procesului de neurodezvoltare. Au fost evidenţiate anomalii ale *markerilor* glutamatului şi în ganglionii bazali, însă rezultatele au fost mai puţin clare.

Modalităţile de interacţiune dintre căile glutamatului şi dopaminei sunt mai bine descrise, însă relaţia funcţională dintre aceste două sisteme nu este complet eluci-

dată. Interacţiuni între NMDA şi receptorii D1 au loc la nivel intracelular, iar sistemul glutamatergic modifică echilibrul dintre receptorii dopaminergici D1 şi D2, în favoarea receptorilor D1.

Teoria dopaminergică a fost completată cu propunerea că ambele tipuri de anomalii dopaminergice din schizofrenie (excesul dopaminergic subcortical şi deficitul dopaminergic prefrontal) derivă din alterarea activităţii sinaptice, în special la nivelul cortexului prefrontal, această alterare fiind mediată de o hipofuncţie a receptorilor glutamatului de tip NMDA. Unele simptome ale schizofreniei pot fi explicate de hipofuncţia sistemului glutamatergic, în special a receptorului NMDA, în combinaţie cu un dezechilibru dintre receptorii D1 şi D2.

Dozarea glutamatului

Studiile nivelului aminoacizilor excitatori în diferitele compartimente biologice (plasmă, lichid cefalo-rahidian, ţesut cerebral postmortem) au condus la rezultate variabile, în marea lor majoritate.

Rolul glutamatului în schizofrenie a fost integrat în două modele principale: modelul fenil-ciclidinei, care se referă la o alterare a receptorilor NMDA şi cel care pune accentul pe interacţiunile dintre glutamat şi DA. Mai recent apărută este teoria excitotoxicităţii, care consideră că excesul de glutamat la nivel neuronal determină deschiderea canalelor de calciu, cu activarea consecutivă a sistemelor enzimatice producătoare de radicali liberi.

Efectele psihotomimetice ale PCP şi antagoniştilor receptorilor NMDA rămân argumentele cele mai importante în favoarea intervenţiei glutamatului în etiopatogenia schizofreniei. Mecanismul de acţiune al neurolepticelor este de asemenea important, punându-se accentul pe interacţiunile sistemelor glutamatului şi dopaminei. Totodată, receptorii glutamatului constituie un domeniu de interes pentru abordări noi în tratamentul schizofreniei.

ACIDUL GAMA-AMINO-BUTIRIC

Acidul gamma-amino-butiric (GABA) este neurotransmiţătorul inhibitor cel mai abundent la nivelul creierului. El este sintetizat plecând de la acidul glutamic, printr-o enzimă limitantă, decarboxilaza acidului glutamic (GAD).

Interacţiunile dintre GABA şi DA în sistemul striat şi limbic sunt bine stabilite şi apare plauzibil ca o deficienţă în funcţia GABA-ergică în schizofrenie să rezulte într-o activitate dopaminergică excesivă. Relaţia dintre hipoactivitatea GABA şi dopamină este una dintre ipotezele cele mai acceptate.

Studiile de dozare s-au orientat asupra enzimei GAD şi a concentraţiei GABA sau *markerilor* GABA în diferite regiuni, în ţesutul cerebral postmortem, rezultatele indicând modificări, însă fără a se putea trage concluzii clare. Studiile referitoare la receptorii pentru GABA au condus, de asemenea, la rezultate variabile.

Dovezile farmacologice nu par să sugereze un rol semnificativ al deficienţei GABA-ergice în etiologia schizofreniei, iar agoniştii GABA nu şi-au dovedit în mod clar eficienţa la aceşti pacienţi. Totuşi, studii recente leagă afectarea transmiterii GABA de procesul bolii şi nu de efectul tratamentului, iar aceste modificări par să fie corelate cu unele disfuncţii cognitive din schizofrenie. Se sugerează posibilitatea ameliorării tulburărilor legate de funcţia prefrontală, prin creşterea activităţii GABA.

Neuropeptidele

OPIOIDELE

Rolul posibil al anumitor neuropeptide, în special opioidele în etiologia schizofreniei s-a bucurat de multă atenţie. Modificări ale fracţiunilor de opioide în lichidul cefalo-rahidian au fost constatate de unii autori.

Efectul naloxonei (antagonist opioid) la pacienţii cu schizofrenie a fost considerat benefic, dar nu în toate studiile, neexistând un consens în această privinţă.

Dozarea opioidelor sau evaluarea densităţii receptorilor în ţesutul cerebral postmortem, nu au dus la rezultate univoce, mai ales că există posibilitatea ca datele să fie influenţate de tratament.

COLECISTOCHININA

Studiile asupra colecistochininei (CCK), peptidul cel mai abundent în cortexul cerebral şi sistemul limbic, nu permit o concluzie clară. Efectele administrării de CCK la pacienţii cu schizofrenie duc la rezultate contradictorii.

Cercetătorii au investigat şi celelalte neuropeptide, fără a putea stabili un rol al acestora în schizofrenie: *polipeptidul intestinal vasoactiv* (VIP), *somatostatina*, *neurotensina*.

Au fost raportate reduceri ale nivelurilor de galanină, arginină, vasopresină, neuropeptidă Y şi peptidă YY în anumite regiuni, în ţesutul cerebral postmortem al pacienţilor cu schizofrenie.

Studiul neuropeptidelor rămâne un domeniu interesant, în special datorită interacţiunii cu sistemul dopaminergic.

Alte substanţe

Există tot mai multe dovezi care sugerează că măcar la anumiţi pacienţi, modificările la nivelul *sistemului endocanabinoid* pot contribui la patogenia schizofreniei. Au fost identificate, în mod special, anomalii ale *markerilor* canabinoizilor endogeni şi ale principalului receptor canabinoid din creier, receptorul 1. Aceste date,

alături de riscul pe care îl reprezintă consumul de canabis precum şi efectele acestui consum asupra funcţiilor cognitive, au condus la apariţia unei ipoteze fiziopatologice legate de sistemul canabinoid. Se cunosc, de asemenea, interacţiuni dintre sistemul canabinoid şi cel dopaminergic, respectiv GABA-ergic.

O altă direcţie de cercetare s-a axat pe modificările de la nivelul *sistemului colinergic*. Rezultatele studiilor sugerează că afectarea transmisiei colinergice, reflectată în special prin reducerea receptorilor muscarinici, ar juca un rol în apariţia schizofreniei şi în tratamentul acesteia. Datele obţinute din studii imagistice, postmortem, neuropsihofarmacologice, constituie argumente pentru rolul jucat de receptorul muscarinic 1 (M1) în deficitele cognitive din schizofrenie, deschizând calea pentru noi abordări ale acestor simptome debilitante.

În concluzie, teoria dopaminergică ocupă în continuare un loc important în etiopatogenia schizofreniei şi generează, totodată, majoritatea investigaţiilor asupra neuroreceptorilor şi neurotransmiţătorilor acestei boli.

Sunt cercetaţi şi alţi neurotransmiţători însă actualmente se pune mai puţin accentul pe implicarea perturbării unui singur sistem şi mai degrabă pe teorii bazate pe interacţiunea dintre sistemele monoaminergice, precum şi dintre acestea şi alte substanţe. Neurotransmiţătorii aminoacizi şi în special glutamatul sunt arii importante de cercetare, un loc important ocupându-l mecanismele de control reciproc care guvernează sistemul dopaminergic şi cel al glutamatului.

Ipoteza iniţială a unei simple disfuncţii dopaminergice şi-a arătat limitele, lăsând loc modelelor integrative care implică interacţiunea sistemului dopaminei cu alţi neurotransmiţători – serotonina, glutamatul, noradrenalina, GABA, neuropeptidele. Această orientare este cu atât mai justificată cu cât schizofrenia este o boală heterogenă, concluzie sprijinită de numeroase argumente clinice şi anatomopatologice.

Factori psiho-sociali

Impactul factorilor psiho-sociali asupra schizofreniei reprezintă un fapt larg acceptat în clinica psihiatrică şi un domeniu de interes pentru cercetători. Iniţial, studiile s-au referit la stabilirea unei relaţii între „sărăcia" mediului social şi prevalenţa simptomelor negative. Totodată s-a demonstrat că un mediu prea stimulant poate conduce la extrema opusă. O presiune exagerată asupra pacienţilor, în cadrul programelor de reabilitare, favorizează uneori reapariţia simptomelor pozitive, floride, ale schizofreniei.

În acest context, Brown şi Birley au întreprins studiul care a stat la baza evaluării efectelor *evenimentelor de viaţă* în etiologia şi evoluţia schizofreniei. Faptul că perioadele de remisiune sunt frecvent întrerupte de schimbări majore în viaţa pacienţilor a fost remarcat încă de la descrierea bolii de către Kraepelin. Brown şi

Birley au demonstrat existenţa unei incidenţe crescute a evenimentelor de viaţă, care pare a fi mai importantă în cele trei săptămâni de dinaintea debutului sau recăderii. Această constatare poate fi interpretată ca un efect al evenimentelor de viaţă în precipitarea, declanşarea (*triggering*) şi debutul bolii care s-ar fi produs oricum, însă câteva săptămâni mai târziu.

Unul dintre cele mai ample şi mai recunoscute studii — Studiul Camberwell asupra psihozei (*Camberwell Collaborative Psychosis Study*) ilustrează faptul că evenimentele de viaţă sunt mai frecvente înaintea debutului, această creştere având o semnificaţie etiologică de-a lungul unui interval care poate fi evaluat.

Evenimentele nu sunt echivalente şi a apărut astfel necesitatea unei modalităţi de evaluare a impactului evenimentului asupra subiectului. Impactul depinde de numeroase variabile legate de natura evenimentului şi experienţa anterioară a subiectului.

Există posibilitatea de a defini evenimentele *a priori*, prin constituirea unei liste de tipuri de evenimente de felul celei elaborate de Holmes şi Rahe. Evenimentelor li s-au atribuit un scor de stres, scorul obţinut prin efectuarea mediei după evaluarea lotului studiat. Rezultatul constituie o evaluare grosieră, complet disociată de circumstanţele specifice care însoţesc un eveniment de un anumit tip, într-un caz specific.

Rolul factorilor sociali poate fi luat însă în consideraţie şi prin evaluarea evenimentelor stresante în cadrul contextului în care apar. Dacă evenimentele sunt rupte de acest context, ele în sine nu ar fi suficiente pentru a explica apariţia bolii. Mai frecvent utilizată a fost Scala evenimentelor de viaţă şi a dificultăţilor (*Life Events and Difficulties Scales*, LEDS). Această modalitate reprezintă un compromis rezonabil între o subiectivitate necontrolată şi lipsa de sensibilitate a evaluării evenimentelor de viaţă prin împărţirea lor pe categorii. Astfel, metoda de analiză aplicată de LEDS recurge la o informare completă şi sistematică, referitoare la evenimente şi context, evaluarea fiind eliberată de posibilele erori datorate reacţiilor emoţionale ale pacienţilor.

Pentru ca un eveniment să fie considerat cauza declanşării sau recăderii în schizofrenie, trebuie să o preceadă. Totuşi, atât debutul cât şi recăderea sunt de cele mai multe ori dificil de definit şi datat. Evenimentele pot fi eventual provocate de schimbarea comportamentului, adică de factori prodromali. S-a dezvoltat astfel conceptul de independenţă, care evaluează măsura în care evenimentele pot fi considerate independente de comportamentul legat de boală al subiectului.

Un subiect aparte îl constituie rolul pe care psihotraumele din copilărie, şi în mod special abuzul, îl joacă în apariţia schizofreniei, însă rezultatele de până acum nu sunt concludente.

Primul episod al schizofreniei intervine de obicei devreme în viaţă şi se derulează, într-un număr important de cazuri, în cadrul legăturilor de multe ori strânse pe care pacienţii le au cu familiile lor. Familia subiecţilor cu schizofrenie a constituit astfel obiectul a numeroase studii asupra rolului jucat şi ca factor susceptibil de a influenţa declanşarea şi evoluţia bolii.

Ipoteza că stresul familial poate provoca recăderi a fost testată prin intermediul aşa-numitei *emoţii exprimate* (*expressed emotion,* EE). Emoţia exprimată este un concept care reflectă atitudini critice şi/sau supra-implicare emoţională. Studiile referitoare la acest aspect aduc până în prezent cea mai importantă contribuţie şi cele mai convingătoare dovezi. Evaluarea EE a cunoscut o amplă dezvoltare, întrucât s-a observat că întoarcerea în familie nu a fost întotdeauna asociată cu o evoluţie bună a bolii emiţându-se astfel ipoteza că această constatare este corelată cu anumite aspecte ale mediului familial. Emoţia exprimată se evaluează cu ajutorul Interviului familial Camberwell (*Camberwell Family Interview,* CFI).

Există numeroase studii privind rolul emoţiei exprimate ca factor de risc pentru recăderile pacienţilor cu schizofrenie. Proporţia cazurilor în care valoarea EE este ridicată este de aproximativ 50%. Rata de recădere la cazurile cu EE ridicată este de 50%, iar cea a cazurilor cu EE scăzută, de 21%. Relaţia dintre tratament, intensitatea EE şi rata recăderilor este complexă. Astfel, asocierea dintre recădere şi emoţia exprimată este comparabilă la pacienţii trataţi şi cei netrataţi.

A fost luat în consideraţie şi gradul contactului dintre pacient şi familie. Cu cât contactul este mai strâns şi EE mai ridicată, riscul de recădere este mai mare şi atinge valori importante în cazul pacienţilor netrataţi. Medicaţia ar avea astfel un rol protector.

S-a constatat, de asemenea, că un contact strâns cu rude cu EE scăzută, pare a avea un rol protectiv în cazul pacienţilor fără tratament. Au existat în acest sens dovezi electrofiziologice care sugerează că prezenţa rudelor cu EE scăzută reduce gradul de excitaţie.

Rolul emoţiei exprimate a fost studiat nu doar în cadrul familiilor pacienţilor cu schizofrenie, ci şi în rândul personalului de îngrijire din instituţii. O valoare ridicată a EE la îngrijitorii profesionişti poate avea consecinţe similare cu cele observate în familii, influenţând evoluţia bolii.

Intensitatea emoţiei exprimate şi comportamentele asociate acesteia ar putea constitui modalităţi de răspuns la dificultăţile care apar la contactul îndelungat cu un pacient cu schizofrenie. Relaţia dintre comportamentele legate de EE ridicată şi recăderi reprezintă mai degrabă un cerc vicios decât o cauzalitate lineară. EE ridicată pare însă a fi o caracteristică persistentă a rudelor pacienţilor cu schizofrenie.

În cadrul problematicii relaţionale şi de comunicare în familiile subiecţilor cu schizofrenie şi tulburări de spectru, au fost analizaţi şi alţi parametri. Unul dintre aceştia este stilul afectiv (*affective style,* AS) care este evaluat, în mod direct, prin observarea interacţiunilor dintre membrii unei familii care discută probleme conflictuale. Familiile sunt clasificate ca negative, intermediare sau benigne ca stil afectiv. Unele studii au arătat că EE ridicate pot coexista cu AS negative.

Devierea comunicării (*communication deviance,* CD) este un concept multidimensional care se referă la un stil de comunicare confuz, neclar şi care determină o perturbare a posibilităţii de concentrare a interlocutorului şi poate reflecta forme subclinice de tulburare a gândirii sau alte probleme de comunicare. CD a fost constatată la o proporţie considerabilă de părinţi ai pacienţilor adulţi cu schizofrenie şi pare să aibă o valoare predictivă a debutului schizofreniei şi tulburărilor de spectru la

adolescenţii cu risc înalt. Studiile referitoare la EE şi CD arată că cele două fenomene sunt corelate, într-o mare măsură, iar coexistenţa lor are o valoare predictivă mai mare decât fiecare fenomen în parte.

Printre alte abordări ale rolului familiei în debutul şi evoluţia schizofreniei trebuie menţionată contribuţia adusă de Fromm-Reichmann care dezvoltă o concepţie familială a genezei tulburării şi participă la dezvoltarea tratamentului psihoterapeutic al schizofreniei. Fromm-Reichmann a atribuit, asemenea altor autori, un rol important părinţilor pacienţilor cu schizofrenie, pe care îi considera parţial răspunzători de apariţia bolii, datorită atitudinii lor şi modului de comunicare. În prezent, conceptul de mamă schizofrenogenă este perimat atât datorită lipsei dovezilor concludente, cât şi culpabilităţii inutile pe care o dezvoltă în sânul familiilor.

Comunicarea patologică a jucat un rol central şi în ipoteza dublei constrângeri (*double-bind*) emisă de Gregory Bateson şi Şcoala de la Palo Alto. Conform acestei teorii, copilul este supus într-o manieră prelungită şi repetitivă unui sistem de comunicare contradictoriu şi paradoxal care cuprinde mesaje verbale ce sunt contrazise simultan, la un nivel non-verbal sau prin gesturi. Datorită acestei incongruenţe de comunicare, subiectul nu poate descifra mesajele părinţilor şi nici nu poate să decidă în privinţa comportamentului. Învăţarea acestui mod de comunicare anormal ar conduce la o modalitate psihotică de atribuire a anumitor semnificaţii mesajelor şi acţiunilor interlocutorilor. Abordarea sistemică îşi păstrează valoarea, dar în ceea ce priveşte abordarea terapeutică a psihozelor, acestor teorii referitoare la generarea schizofreniei le lipseşte specificitatea şi suportul empiric.

Factorii sociali precum migrarea şi viaţa în mediul urban sunt descrişi la epidemiologie. Aceşti factori sunt corelaţi cu fenomenul de adversitate socială *(social adversity),* care joacă un rol important.

În concluzie, studiile asupra rolului evenimentelor de viaţă în declanşarea şi evoluţia schizofreniei au ajuns la rezultate semnificative referitor la importanţa emoţiei exprimate în recăderi. Valoarea ridicată a EE este predictivă pentru recăderile din schizofrenie şi confirmă că anumite comportamente asociate creează un mediu în care recăderea este mult mai probabilă. Contactul strâns între rudele cu EE ridicată şi pacienţi, creşte riscul de recădere, iar tratamentul are un rol protector şi moderează efectele EE.

Influenţa mediului familial este larg acceptată, din perspectiva actuală a unui model bio-psiho-social. Familia este un element nespecific, dar susceptibil de a influenţa prognosticul. S-ar putea trage concluzia că un eveniment de viaţă are un rol mai puţin important în declanşarea recăderii, decât un stres susţinut, legat de mediul familial.

Teoria neurodezvoltării

Există numeroase argumente în sprijinul acestui model patogenetic, care postulează că schizofrenia apare în urma unei afectări pre- sau perinatale, ne-

progresive, a dezvoltării cerebrale. Din această perspectivă, schizofrenia este o tulburare de neurodezvoltare în care procesul patologic primar apare cu mult înainte ca boala să se manifeste clinic.

Aşa cum arată Weinberg, trecerea de la modelul unei patologii cu debut la adultul tânăr la ipoteza unei patologii de neurodezvoltare a fost remarcabil, deşi teoria neurodezvoltării nu este complet nouă. Datele care sugerează existenţa unor modificări cerebrale patologice cu debut la adultul tânăr sunt neconcludente, aducând-se, în schimb, tot mai multe dovezi ale dezvoltării corticale defectuoase şi imaginându-se modele neurobiologice care pot explica relaţia dintre afectarea dezvoltării şi trăsăturile clinice ale bolii.

Abordarea schizofreniei prin prisma neurodezvoltării postulează o interacţiune între leziunile corticale care survin în trimestrul al doilea de viaţă fetală, o dezvoltare cerebrală ulterioară relativ normală şi creşterea stresului cognitiv şi psihosocial la adolescenţă. Mecanismul care stă la baza acestei anomalii precoce, pare a fi o perturbare a migrării neuronale şi a diferenţierii laminare a cortexului, într-o perioadă critică a dezvoltării cerebrale.

DATE DE IMAGISTICĂ

Studiile imagistice (tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară) au arătat că pacienţii cu schizofrenie prezintă, mai des decât lotul–martor, anomalii structurale, cea mai frecventă fiind lărgirea ventriculilor cerebrali. Alte modificări frecvente se referă la diminuarea volumului cortical la nivelul hipocampului, la nivelul girului temporal superior şi median, precum şi în zonele prefrontale.

Datele aduse de imagistică vin în sprijinul faptului că procesul patologic s-a oprit devreme în cursul vieţii. Lărgirea ventriculilor a fost evidenţiată în numeroase studii, inclusiv la pacienţi aflaţi la debutul clinic al bolii. Rezultate similare s-au obţinut şi în ceea ce priveşte reducerea volumului structurilor regiunii temporale, în special a hipocampului.

Dilatarea ventriculară nu a putut fi corelată cu durata maladiei. Ea este în schimb corelată cu performanţe premorbide scăzute, o slabă adaptare socială şi educaţională în copilărie şi nu pare să evolueze în timp. Această constatare a fost confirmată de studiul întreprins de colectivul condus de Abi-Dragham, unul dintre cele mai importante studii prospective, care a urmărit pacienţii timp de zece ani după primul episod psihotic. Pentru majoritatea pacienţilor, procesul patologic responsabil pentru modificările morfometrice *in vivo* asociate cu schizofrenia, era deja oprit, cel puţin în momentul diagnosticului clinic.

Schizofrenia cu debut în copilărie este o afecţiune rară şi severă. Modificările cerebrale sunt importante şi similare cu cele regăsite la pacienţii care prezintă debutul la vârsta de adult tânăr. Anomaliile, în special lărgirea ventriculilor cerebrali, par să fie progresive, însă doar până la vârsta de adult tânăr, când acestea devin sta-

bile, fără să mai existe modificări degenerative. Datele sunt concordante cu absenţa progresiei anomaliilor cerebrale la pacienţi cu debut la vârsta de adult tânăr.

Majoritatea anomaliilor sunt deja prezente când apar primele simptome, însă s-au adus şi dovezi care sugerează că unele anomalii pot evolua în cursul bolii.

Studiile pentru schizofrenie efectuate la gemeni monozigoţi discordanţi, au pus în evidenţă o dilatare ventriculară proporţional superioară la cei bolnavi, ceea ce ar putea indica faptul că anomaliile cerebrale au mai degrabă un raport direct cu procesul patologic decât cu factori secundari (nutriţionali, toxici, socio-culturali), care ar afecta ambii membri ai perechii.

Reducerea volumului ventricular şi al hipocampului şi la rudele pacienţilor cu schizofrenie, constituie o dovadă suplimentară în favoarea teoriei neurodezvoltării.

Rezultatele studiilor imagistice sunt destul de concordate şi descriu un ansamblu de modificări patologice regăsite la majoritatea populaţiei de pacienţi.

DATE ANATOMOPATOLOGICE

Studiile postmortem, efectuate la pacienţii cu schizofrenie, aduc argumente complementare în favoarea apariţiei timpurii a anomaliilor cerebrale. Un anumit grad de dezorganizare a straturilor laminare, precum şi o diminuare a volumului substanţei cerebrale au fost raportate în diferite regiuni corticale: frontală, mezo-temporală, periventriculară.

Majoritatea evaluărilor volumetrice ale ventriculilor cerebrali şi ale diferitelor regiuni corticale (hipocamp, parahipocamp, nuclei subcorticali paraventriculari) au constatat diferenţe între pacienţi şi lotul-martor. S-a observat, de asemenea, o reducere a numărului de neuroni la pacienţi, în diferite regiuni corticale şi paraventriculare. Aceste studii, ca şi cele *in vivo*, sugerează existenţa unui proces neuropatologic difuz.

Volumul ventricular şi cel cortical nu au putut fi corelate cu durata bolii. Rezultatele nu sugerează un proces neuropatologic care ar progresa odată ce boala devine manifestă, ceea ce este în concordanţă cu studiile morfometrice *in vivo*.

Cele mai convingătoare studii, din perspectiva tulburării de neurodezvoltare, rămân cele referitoare la anomaliile citoarhitecturale, în particular la nivelul celulelor piramidale ale hipocampului anterior şi median şi la nivelul celulelor regiunii rostrale a girusului parahipocampic.

Majoritatea studiilor anatomopatologice nu evidenţiază glioza, care ar trebui să însoţească un traumatism sau un proces neurodegenerativ apărut la vârsta adultă, ceea ce pledează în favoarea unui proces vechi şi neevolutiv.

Ipotezele referitoare la procesul neurogenezei corticale postulează că după dezvoltarea neuronilor, care are loc în regiunile periventriculare, aceştia migrează în direcţia unor ţinte predeterminate, în jurul celei de-a 100-a zi de gestaţie, formând

apoi coloane corticale în sânul cărora se vor diferenţia din punct de vedere fenotipic. Acest model cunoscut sub numele de ipoteza unităţii radiale, permite postularea existenţei unei dezorganizări neuronale citoarhitecturale limitate la anumite regiuni, cum se poate observa în schizofrenie, modificări care ar rezulta din perturbări de dezvoltare survenite în cursul migrării neuronilor corticali către ţintele lor. Având în vedere că secvenţa migrării neuronale şi formarea straturilor corticale I –VI au loc în principal în al doilea trimestru al gestaţiei, se poate concluziona că aceasta constituie perioada cea mai importantă pentru apariţia leziunilor cerebrale în schizofrenie.

Evidenţierea unor astfel de anomalii calitative ale organizării laminare a cortexului constituie o pledoarie fiabilă în favoarea intervenţiei unor leziuni cerebrale precoce care ar sta la baza procesului morbid al schizofreniei, având în vedere relativa independenţă a acestui tip de anomalii faţă de fenomene cum ar fi atrofia cerebrală legată de vârstă sau de artefactele postmortem.

Datele asupra anomaliilor cerebrale în schizofrenie oferă în ansamblu o imagine coerentă, care demonstrează existenţa unor multiple anomalii anatomice difuze sau multifocale. Acestea par să preceadă debutul bolii şi să fie statice, sprijinind ipoteza unui defect de dezvoltare şi a unui defect de migrare neuronală din trimestrul al doilea, determinând astfel o dezvoltare corticală defectuoasă. Cele mai puternice argumente rămân cele aduse de studiile asupra citoarhitecturii corticale.

Un aspect oarecum particular al modificărilor morfologice cerebrale survenite la pacienţii cu schizofrenie, este *fenomenul de lateralizare*. În unele studii dovezile modificărilor patologice par să implice în special emisfera stângă, fapt care se referă în special la mărimea ventriculilor, la volumul girului temporal superior, precum şi la reduceri accentuate în alte regiuni ale cortexului temporal stâng. Atunci când s-au constatat asimetrii cerebrale, acestea au implicat mai ales emisfera stângă, ceea ce i-a făcut pe unii autori să sugereze că această tendinţă de lateralizare este concordantă cu o presupusă întârziere în dezvoltarea emisferei stângi, în timpul celui de al doilea trimestru, făcând-o astfel mai vulnerabilă la evenimentele adverse care altfel ar putea afecta creierul în mod difuz. Unele studii raportează o asimetrie anormală la cei cu schizofrenie, pe când altele nu confirmă aceste rezultate.

În concluzie, deşi predominanţa anomaliilor structurale în emisfera stângă, la pacienţii cu schizofrenie, a fost invocată ca argument pentru existenţa unei perturbări a dezvoltării lateralizării cerebrale fiziologice, nu s-a putut constata o relaţie clară între lateralizare şi procesul morbid al schizofreniei.

McGlashan şi Hoffman propun ca model fiziopatologic al schizofreniei, conexiunea sinaptică redusă în timpul dezvoltării (*developmentally reduced synaptic connectivity*, DRSC), pornind de la datele anatomopatologice şi de imagistică. Modelul postulează că schizofrenia apare ca o consecinţă a reducerii marcate a conexiunii sinaptice, consecutiv tulburării dezvoltării normale a genezei sinaptice în timpul gestaţiei şi perioadei timpurii a copilăriei, precum şi datorită remodelării sinaptice la adolescenţă.

Woods face o trecere în revistă a datelor legate de teoria neurodezvoltării şi respectiv de neurodegenerare. El arată că studiile neuropatologice aduc dovezi solide împotriva teoriei clasice a neurodegenerării şi moderate în favoarea teoriei neurodezvoltării. Autorul pune în discuţie un mecanism patogenic unitar pentru schizofrenie, pe care îl consideră concordant cu datele anatomopatologice şi imagistice, mecanism care presupune o tulburare progresivă a dezvoltării. Astfel, anomaliile au un debut prenatal, progresează până la un prag critic (în cea de a doua sau a treia decadă), determină o reducere a volumului cortical (în special în primele două decade) şi nu determină glioză.

DATE NEUROCOGNITIVE

În măsura în care creierul pacienţilor cu schizofrenie nu s-a dezvoltat normal, este de aşteptat să se evidenţieze anomalii subtile ale funcţiilor neurologice, vizibile încă din copilărie, înainte de debutul clinic al bolii. Există date indirecte, care vin în sprijinul acestei ipoteze. Studiile performanţelor premorbide la teste neuropsihologice şi de evoluţie şcolară au părut să indice că indivizii care ulterior au dezvoltat schizofrenie au avut rezultate mai slabe decât fraţii sănătoşi.

Studiile pe adolescenţi oferă dovezi indirecte care sugerează că deteriorarea intelectuală, observată din copilărie până la adolescenţă, este asociată cu un risc crescut de schizofrenie.

Cercetările efectuate la subiecţii cu risc crescut, care au cel puţin un părinte cu schizofrenie, au constatat diferite anomalii ale funcţiei motorii şi ale atenţiei. Rezultatele acestor studii sugerează o dezvoltare cerebrală defectuoasă.

ROLUL COMPLICAŢIILOR OBSTETRICALE

Majoritatea studiilor care evaluează această asociere demonstrează existenţa unui exces de complicaţii obstetricale la pacienţii cu schizofrenie. Aspectele controversate ale acestei probleme se referă la tipul specific de complicaţii, corelaţiile neuropatologice şi semnificaţia lor globală. Astfel, nu s-a putut demonstra în mod univoc asocierea unui tip specific de complicaţie obstetricală cu apariţia schizofreniei. Pe de altă parte, impactul neuropatologic atribuit complicaţiilor obstetricale, este dificil de reconciliat cu datele referitoare la pacienţii cu schizofrenie. Complicaţiile obstetricale pot determina hemoragii periventriculare şi leziuni hipoxice-ischemice. Acest tip de leziuni determină apariţia gliozei şi nu explică anomaliile citoarhitecturale descrise în numeroase studii, anomalii care apar cu minimum 3 luni înainte de naştere. S-a sugerat că vulnerabilitatea pentru schizofrenie duce la apariţia complicaţiilor obstetricale şi nu invers, ceea ce ar fi mai compatibil cu datele anatomopatologice.

În concluzie, stabilirea unei legături directe de cauzalitate între complicaţiile obstetricale şi schizofrenie rămâne să fie confirmată, iar legătura de cauzalitate inversă nu poate fi exclusă, deoarece calitatea neurodezvoltării fetale influenţează buna desfăşurare a naşterii.

INFLUENŢA VARIAŢIILOR SEZONIERE ALE NAŞTERII ŞI IPOTEZELE VIRALE

Numeroase studii au arătat, de-a lungul timpului, că în cazul pacienţilor cu schizofrenie există, în comparaţie cu subiecţii din populaţia generală, un exces de naşteri în timpul iernii.

Plecând de la aceste date epidemiologice au fost propuse diferite ipoteze fiziopatologice, cea mai populară fiind ipoteza expunerii la infecţii virale prenatale, dar şi la alte tipuri de infecţii. Datele epidemiologice şi experimentale, legate de infecţiile prenatale, susţin ipoteza că reacţiile imunologice asociate infecţiilor din viaţa fetală timpurie pot avea o influenţă importantă asupra neurodezvoltării. Astfel, infecţiile timpurii afectează proliferarea şi diferenţierea celulară, precum şi procesul migrării, maturarea sinapselor şi alte elemente ale neurodezvoltării, care favorizează apariţia modificărilor cerebrale şi, în final, comportamentale la adult.

IPOTEZE FIZIOPATOLOGICE

Teoriile neurodezvoltării pornesc de la ipoteza că perturbările dezvoltării cerebrale în timpul vieţii fetale sau perinatale se manifestă la adolescenţă sau la debutul vieţii adulte prin apariţia schizofreniei. Se impune însă explicarea latenţei apariţiei manifestărilor clinice ale acestor leziuni considerate ca fiind precoce şi neevolutive. Procesul de maturare cerebrală şi, în special, procesul de mielinizare şi de eliminare a conexiunilor sinaptice excedentare, continuă până la adolescenţă. Experimentele pe animale au arătat că o anomalie structurală cerebrală legată de perturbările de neurodezvoltare poate să nu devină evidentă decât atunci când maturarea cerebrală este completă.

Pe de altă parte, anomaliile de neurodezvoltare nu rămân total latente în timpul copilăriei pacienţilor care vor dezvolta ulterior schizofrenie. Studiul antecedentelor premorbide arată că cei care vor dezvolta schizofrenie prezintă, mai frecvent decât lotul-martor, un istoric de perturbări cognitive, psihomotorii şi comportamentale precoce. Aceste anomalii de dezvoltare psihomotorie ar putea constitui manifestările premorbide ale leziunilor de neurodezvoltare.

Deşi cele mai dramatice modificări apar în timpul gestaţiei, modificări importante continuă să apară şi după naştere şi, într-o oarecare măsură, de-a lungul vieţii.

În general, dezvoltarea cerebrală normală depinde de factori genetici şi de mediu, primii având un rol predominant în stadiile timpurii şi ceilalţi devenind mai importanţi în stadiile ulterioare.

În explicarea latenţei apariţiei schizofreniei există două perspective principale: în primul rând posibilitatea existenţei unui proces patologic adiţional care apare în perioada debutului clinic al bolii şi, în al doilea rând, o interacţiune între un defect de dezvoltare static şi programele de dezvoltare normală sau evenimente care apar în viaţa timpurie a adultului.

Legat de prima perspectivă, au fost incriminate diferite mecanisme: un defect de reorganizare sinaptică, desfăşurată în adolescenţă, anomalii ale mielinizării, modificări progresive ale contactelor sinaptice şi anomalii ale dezvoltării neuronale. Acestea sunt ipoteze ale unei patologii duale care presupun că tulburarea dezvoltării intrauterine nu este suficientă din punct de vedere patologic.

A doua perspectivă ia în consideraţie posibilitatea asocierii unei tulburări de dezvoltare intrauterină cu o expresie clinică întârziată, fără să se postuleze un alt proces patologic apărut în adolescenţă. Aceasta implică o interacţiune între tulburarea de dezvoltare corticală intrauterină şi evenimentele de dezvoltare normală care apar mai târziu. Se postulează că anumite reţele neuronale sunt ţinta unei dezvoltări defectuoase timpurii într-un mod care explică apariţia bolii. Până la un anumit stadiu de dezvoltare post-natală funcţionarea lor incorectă nu este semnificativă clinic sau aceasta poate fi compensată de alte sisteme.

Studiile funcţiei corticale la pacienţii cu schizofrenie, care recurg la aplicarea testelor neuropsihologice, precum şi studiile de fiziologie corticală efectuate cu ajutorul tehnicilor imagistice, indică faptul că disfuncţia corticală este o caracteristică proeminentă a bolii şi că legătura funcţională prefrontală-temporală este în mod special afectată. Aceste constatări sunt concordante cu ipoteza afectării neurodezvoltării. Dacă funcţia sistemelor care deservesc conexiunea respectivă se maturează târziu, după cum reiese din diferite studii, acest fapt ar corespunde modelului de manifestare întârziată a bolii.

Conexiunea prefrontal-temporal a fost considerată, dintr-o perspectivă mai psihologică, drept un mecanism de utilizare a experienţei trecute pentru a orienta comportamentul cu scop determinat, atunci când indiciile din mediu sunt inadecvate. Stresul vieţii independente de adult poate exercita o presiune pe aceste circuite. Dacă sistemele care permit astfel de comportamente evoluate au o dezvoltare defectuoasă, funcţionarea lor inadecvată ar putea să nu fie evidentă până în momentul în care ele sunt nevoite să deservească singure astfel de funcţii, iar alte mecanisme nu le mai pot compensa sau când cerinţele mediului depăşesc capacităţile lor diminuate.

În concluzie, între presupusele anomalii în dezvoltarea intrauterină şi schizofrenie, s-au raportat numeroase asocieri. În ansamblu, datele reflectă o imagine coerentă a anomaliilor de dezvoltare. Cercetările vin în sprijinul ipotezei că pacienţii cu debutul schizofreniei la vârsta adolescenţei sau a adultului tânăr, au suferit tulburări subtile de dezvoltare cerebrală intrauterină. Datele anatomice morfometrice din investigaţiile *in vivo* şi postmortem nu pot fi atribuite unui proces neuropatologic

apărut în viaţa adultă. Natura statică, în cele mai multe cazuri, a modificărilor structurale şi absenţa gliozei sunt mai degrabă concordante cu posibilitatea unei anomalii de dezvoltare. Tulburarea neurodezvoltării presupune o interacţiune între diferite anomalii corticale, o dezvoltare cerebrală ulterioară oarecum normală şi o dificultate a asumării stresului cognitiv şi psiho-social crescut, care apar în adolescenţă.

Conceptul de vulnerabilitate

Studiile asupra etiopatogeniei schizofreniei se situează, actualmente, în cadrul modelelor de vulnerabilitate, concept integrativ, care îşi propune explicarea variabilităţii datelor experimentale şi clinice. Abordarea bio-psiho-socială consideră că apariţia schizofreniei este determinată de interacţiunea complexă dintre diferiţi factori, fiind vorba de modele multifactoriale, care deschid noi perspective şi propun ipoteze explicative atât pentru etiopatogenia bolii, cât şi pentru variabilitatea clinică şi evolutivă.

Conceptul de vulnerabilitate descrie interacţiunile complexe dintre factorii de susceptibilitate individuală şi factorii de risc care ţin de mediu. Interacţiunile stau la originea riscului crescut şi chiar a manifestărilor clinice.

Primul model de vulnerabilitate la stres a fost propus de Zubin şi Spring. Ei stipulează că factorii endogeni şi/sau exogeni pot produce o stare de criză la orice individ. În funcţie de intensitatea factorilor de stres şi pragul de toleranţă individuală, criza poate fi conţinută prin homeostazie sau poate să antreneze un episod psihotic. Vulnerabilitatea este descrisă într-o relaţie trăsătură/stare cu episodul, de unde şi interesul de a diferenţia *markerii* de stare (specifici episodului) şi *markerii* de trăsătură (specifici vulnerabilităţii).

Modelul lui Zubin şi Spring permite identificarea vulnerabilităţii la schizofrenie prin intermediul *markerilor* potenţiali. Clasificarea *markerilor* se bazează pe dihotomia trăsătură/stare şi pe originea familială sau nu a acestora. Autorii disting trei categorii principale:

- *Markeri de vulnerabilitate* (de trăsătură) care pot fi identificaţi înaintea primului episod şi sunt independenţi de evoluţia clinică. Ei sunt de origine familială sau nu. Acestora li se opun alţi *markeri* (protectori) a căror prezenţă la rudele sănătoase ale pacienţilor joacă un rol protector faţă de apariţia unui episod psihotic. Declanşarea unui episod psihotic decurge din interacţiunea dintre gradul de vulnerabilitate individuală, stresori şi variabile moderatoare sau protectoare.
- *Markeri de stare* care apar în cursul episodului.
- *Markeri reziduali* care apar în cursul episodului, persistă în perioada de remisiune şi pot fi rezultatul bolii sau al unor factori extrinseci, de exemplu iatrogeni.

Autorii diferenţiază două componente majore ale vulnerabilităţii: vulnerabilitatea *înnăscută* (ereditară), care se reflectă în neurofiziologia organismului şi vulnerabilitatea *dobândită* (de origine externă) datorată influenţei traumatismelor, complicaţiilor perinatale, experienţelor familiale, accentuării complexităţii relaţiilor în adolescenţă, precum şi altor evenimente de viaţă.

Astfel, diateza genetică poate fi activată de anumiţi factori stresanţi. Strategiile care permit unui individ să facă faţă dificultăţilor, vor fi puse la încercare. Capacitatea individuală de adaptare, precum şi suportul oferit de reţeaua socio-familială constituie factori moderatori opuşi celor stresanţi. Eşecul acestor mecanisme produce perturbări ale homeostaziei psihologice care scapă controlului individului. Pragul de toleranţă sau de vulnerabilitate al subiectului rezultă deci din echilibrul dintre eficacitatea agenţilor moderatori şi impactul stresului.

Zubin şi Spring consideră că sănătatea (sau boala) la un individ anume este dependentă de factori fizici, socio-culturali, educaţionali şi economici specifici "nişei ecologice" pe care acesta o ocupă. Modelul prezintă diferitele ipoteze etiopatogenice şi le confruntă cu datele clinice, evidenţiază interacţiunile dintre factorii biologici şi de mediu, acordând un loc privilegiat aspectului dinamic şi evolutiv al tulburării, aspect neglijat de abordările criteriologice.

Modelele ulterioare de vulnerabilitate au concepţii şi scheme de clasificare asemănătoare, în special în ceea ce priveşte *markerii* de vulnerabilitate şi de stare. Ele se vor diferenţia mai ales prin ipotezele subiacente şi metodele de validare. Se disting modele care pun accentul pe: depistarea *markerilor* specifici de vulnerabilitate clinică, abordarea bio-psiho-socială ca metodă terapeutică.

Modelul propus de Nuechterlein şi Dawson se bazează în special pe o vulnerabilitate neuropsihologică. Autorii propun un cadru teoretic de identificare a vulnerabilităţii cu ajutorul a patru componente:

- factori individuali de vulnerabilitate,
- factori individuali de protecţie (strategii de adaptare şi tratamentul antipsihotic),
- componente protectoare din mediu (suportul familial şi social),
- stresori sau potenţializatori din mediu: evenimente de viaţă, contextul familial şi nivelul de emoţie exprimată.

Modelul nu se focalizează pe un element etiologic, ci studiază variabilele susceptibile să explice apariţia episodului psihotic, ţinând cont de evoluţia cronologică a maladiei. Trecerea de la o fază la alta a bolii este legată de modificarea unei stări de echilibru care rezultă din interacţiunea celor patru grupe de factori. O capacitate de adaptare eficace şi urmarea unui tratament corect, protejează individul de recădere. Un mediu familial ostil şi evenimente stresante favorizează în schimb apariţia unui episod, care va avea consecinţe negative asupra funcţionării sociale şi asupra activităţilor subiectului. Din contră, competenţele sociale şi capacitatea de a desfăşura activităţi satisfăcătoare, stabilizează starea persoanei respective printr-un mecanism retroactiv asupra celorlalte variabile.

În acest model tulburarea evoluează în episoade, care însă nu reprezintă singurul rezultat al parcursului individual al subiectului. Simptomele psihotice, la rândul lor, nu constituie decât un aspect al ansamblului fenomenelor legate de boală.

MARKERII DE VULNERABILITATE

Pentru definirea unui *marker* de trăsătură (vulnerabilitate), capabil să detecteze riscul biologic de a dezvolta o psihoză, au fost propuse anumite criterii: distribuţia diferită la pacienţi faţă de lotul-martor; prevalenţa crescută a acestuia la membrii de familie ai pacienţilor în comparaţie cu populaţia generală; asocierea cu tulburări de spectru la membrii de familie; corelarea cu apariţia tulburărilor de spectru la copiii cu risc crescut şi apariţia înaintea dezvoltării simptomelor clinice; fiabilitate şi stabilitate în timp. Deşi unii dintre indicatorii biologici se apropie de aceste criterii, niciunul nu le îndeplineşte în totalitate.

Vor fi amintiţi pe scurt cei mai studiaţi indicatori biologici. Ei au fost descrişi pe larg în capitolele anterioare.

Tulburările atenţiei constituie cei mai promiţători *markeri* de vulnerabilitate. Pacienţii cu schizofrenie prezintă performanţe scăzute la numeroase teste neurocognitive care evaluează diferite componente ale proceselor prosexice. Doar câteva dintre aceste componente întrunesc suficiente criterii necesare pentru definirea unui indicator de vulnerabilitate.

Cel mai recunoscut este Testul de performanţă continuă (*Continuous Performance Test*; - CPT) care apare modificat indiferént de stadiul bolii. Tratamentul poate ameliora rezultatele pacienţilor cu schizofrenie, însă acestea rămân inferioare celor obţinute de lotul–martor. S-au înregistrat performanţe scăzute şi la subiecţii cu risc crescut de schizofrenie.

Printre alte tulburări cognitive ale pacienţilor cu schizofrenie, considerate drept indicatori probabili de vulnerabilitate, se evidenţiază performanţele scăzute la testele sensibile la modificarea funcţiilor frontale, în special Testul de sortare Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test*, - WCST). Dificultăţile evidenţiate cu ajutorul acestui test sprijină ipoteza unei implicări a cortexului frontal în vulnerabilitatea la schizofrenie. Printre argumentele care pledează în favoarea unei astfel de corelaţii se numără studiile de imagistică funcţională şi cele electroencefalografice realizate în timpul aplicării testelor cognitive, ale căror rezultate susţin existenţa unei legături între vulnerabilitatea la schizofrenie şi perturbări în regiunile prefrontale.

Cercetarea *marker*-ilor cognitivi şi comportmentali include şi evaluări ale performanţelor neurocomportamentale (motorii, vizual-motorii, prosexice, cognitive), precum şi evaluarea funcţionării sociale, capacităţii de organizare, inteligenţei, autonomiei individuale la subiecţi la risc, dar şi la tineri aparent sănătoşi.

Alţi markeri potenţiali, mai studiaţi, sunt: *tulburările mişcărilor de urmărire oculară, modificări ale potenţialelor evocate cerebrale endogene* şi *anomalii ale răspunsului electrodermal.*

Vulnerabilitatea este mai frecvent abordată din perspectiva neurocognitivă, decât din cea clinică. Aceasta din urmă nu poate fi studiată decât longitudinal şi se referă la subiecţii cu risc crescut de a dezvolta schizofrenie. Evidenţierea unei vulnerabilităţi clinice a fost posibilă datorită studiilor de epidemiologie familială. Olin şi Mednick analizează date referitoare la particularităţi psihopatologice ale copiilor şi adolescenţilor care au dezvoltat ulterior schizofrenie sau altă tulburare din spectrul acesteia şi propun două categorii de *markeri*:

- *markeri* legaţi de factori etiologici precoce: antecedente heredocolaterale psihiatrice, complicaţii perinatale şi obstetricale, deficite neuro-comportamentale, separare parentală precoce, instituţionalizare, funcţionare familială deficientă,
- *markeri* care semnalează o tulburare psihică latentă: evaluări psihometrice, evaluări şcolare care raportează: labilitate emoţională, anxietate socială, tendinţă la izolare, pasivitate, comportamente perturbatoare sau agresive.

Subiecţii cu risc crescut

Subiecţii cu risc crescut sau vulnerabili sunt caracterizaţi fie prin existenţa riscului genetic prezent la pacienţii cu schizofrenie care au rude cu aceeaşi boală, fie a celui psihometric, prezent la subiecţii care au scoruri ridicate pe scalele de schizotipie, chiar fără antecedente heredocolaterale de schizofrenie.

Studiile longitudinale asupra populaţiilor estimate a avea un risc crescut de schizofrenie, se pot împărţi în trei categorii: copiii subiecţilor cu schizofrenie, subiecţii adoptaţi, tineri adulţi consideraţi a avea risc.

În cazul primei categorii, cercetările au avut ca scop descrierea tulburărilor precoce, preexistente simptomelor clinice, precum şi identificarea *markerilor* biologici şi neurocognitivi pe baza examenelor de laborator. Al doilea tip de studii încearcă să aprecieze importanţa relativă a factorilor genetici şi a celor de mediu, în dezvoltarea schizofreniei.

Cea de-a treia categorie de studii se referă la adulţi tineri din populaţia generală, consideraţi a avea risc, fie datorită unei legături de rudenie cu subiecţi care au dezvoltat schizofrenie, fie datorită rezultatelor pozitive la teste psihometrice sau biologice, considerate a fi semnificative pentru un procent important de pacienţi cu schizofrenie. Cercetările asupra indivizilor înrudiţi cu un pacient cu schizofrenie, dar care nu au prezentat tulburări clinice, se axează pe investigaţia indicatorilor biologici amintiţi, în special tulburările de urmărire oculară.

Studiile asupra subiecţilor cu risc crescut din perspectiva vulnerabilităţii la schizofrenie au importante consecinţe practice. Identificarea trăsăturilor de vulnerabilitate este importantă în studiile genetice de *linkage*.

Pornind de la modelele de vulnerabilitate, au fost propuse abordări terapeutice bio-psiho-sociale, care se referă la programe de reabilitare şi vizează dezvoltarea, la pacienţi, a unor mai bune strategii adaptative. Se subliniază totodată importanţa identificării precoce a bolii, propunându-se abordări care vizează un grad de prevenţie.

În concluzie, cercetările moderne privind apariţia psihozei se centrează pe noţiunile de risc şi vulnerabilitate. Riscul crescut reprezintă probabilitatea statistică de apariţie a tulburării, accentuată de apartenenţa la un anume grup de indivizi, de exemplu fratria unui subiect cu schizofrenie. Vulnerabilitatea include trăsături care se exprimă prin modificări perceptibile, chiar măsurabile şi care există înaintea debutului simptomelor psihozei. Doar o parte dintre subiecţii cu risc prezintă trăsături de vulnerabilitate. Acestea sunt considerate o condiţie necesară dar nu suficientă pentru dezvoltarea schizofreniei, care va apărea la o minoritate de persoane vulnerabile.

Studiile asupra grupurilor cu risc crescut încearcă să deceleze trăsături care să permită predicţia unei evoluţii către schizofrenie. Ele au pus în evidenţă faptul că pentru un subiect cu risc, schizofrenia nu este singura evoluţie posibilă. Prezenţa unui evantai de tulburări mai puţin grave, dar care aparţin aceluiaşi spectru de susceptibilitate a întărit ipoteza că această predispoziţie se poate exprima chiar şi prin alte semne decât cele clinice. Au luat amploare, de asemenea, cercetările asupra *markerilor* biologici şi psihometrici ai schizofreniei, care pot constitui singura expresie fenotipică a vulnerabilităţii la subiecţii care nu dezvoltă nici o formă de boală.

CLINICA SCHIZOFRENIEI

Diagnostic pozitiv

Conceptul de schizofrenie este abordat de cele două sisteme moderne de clasificare: ICD-10 (Clasificarea tulburărilor mentale şi de comportament, *International Classification of Diseases*, Organizaţia Mondială a Sănătăţii) şi DSM-IV-TR (Manualul diagnostic şi statistic al tulburărilor mentale, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed. a IV-a revizuită). Acestea contribuie la stabilirea unui consens internaţional, dată fiind necesitatea operaţionalizării diagnosticului şi terapiei. Cele două sisteme sunt compatibile, dar în ciuda eforturilor depuse, continuă să existe anumite diferenţe.

În DSM IV-TR, diagnosticul schizofreniei se bazează pe prezenţa simptomelor caracteristice, o durată minimă a acestor simptome, o durată minimă a tulburării, prezenţa afectării funcţionării sociale şi ocupaţionale, precum şi pe excluderea tulburărilor de dispoziţie, tulburării schizoafective, a altor tulburări psihotice, afecţiuni somatice, tulburări induse de substanţe şi tulburări pervasive de dezvoltare.

Se precizează în DSM IV-TR că, dacă sunt prezente idei delirante bizare sau halucinaţii comentative, un singur simptom de la criteriul A al schizofreniei este suficient pentru stabilirea diagnosticului.

În DSM IV-TR se pune accent pe funcţionarea persoanei afectate. Astfel, la diagnosticul schizofreniei contribuie disfuncţia socială sau ocupaţională marcată,

pentru o perioadă semnificativă de timp de la debutul tulburării. Disfuncţia trebuie să fie prezentă în cel puţin una din ariile importante cum ar fi: profesia, relaţiile interpersonale sau igiena personală.

Drept criteriu de durată, DSM-IV TR impune persistenţa simptomelor de boală timp de minimum şase luni. Cele şase luni pot include perioade în care sunt prezente doar simptome negative sau simptome mai puţin severe. Astfel de perioade sunt considerate ca prodromale sau reziduale, după cum precedă sau urmează perioadei de o lună de simptome caracteristice, adică faza activă.

Clasificarea tipurilor de evoluţie a schizofreniei este posibilă după cel puţin un an de la debutul simptomelor fazei active. DSM-IV TR descrie următoarele tipuri de evoluţie: episodică având simptome reziduale persistente între episoade, episodică fără simptome reziduale între episoade, continuă, episod unic în remisiune parţială, episod unic în remisiune completă, altele sau nespecificat (tabelul I).

TABELUL I

Criteriile de diagnostic DSM IV-TR pentru schizofrenie

A. Simptome caracteristice: două sau mai multe dintre următoarele simptome, fiecare fiind prezent o durată semnificativă de timp în cursul unei perioade de o lună (sau mai puţin dacă sunt tratate cu succes):

1. idei delirante
2. halucinaţii
3. limbaj dezorganizat (slăbirea asociaţiilor sau incoerenţă)
4. comportament catatonic sau dezorganizat
5. simptome negative (aplatizare afectivă, sau avoliţie)

Notă. Este necesar numai un singur simptom de la criteriul A, dacă ideile delirante sunt bizare sau halucinaţiile constau într-o voce care comentează continuu comportamentul sau gândurile persoanei, ori constau în două sau mai multe voci care conversează între ele.

B. Disfuncţie socială/profesională. O durată semnificativă de timp de la debutul perturbării, unul sau mai multe domenii majore de funcţionare, cum ar fi serviciul, relaţiile interpersonale, ori autoîngrijirea sunt considerabil sub nivelul atins anterior debutului pe o durată semnificativă de timp (sau când debutul are loc în copilărie ori adolescenţă, incapacitatea de a atinge nivelul aşteptat de realizări interpersonale, şcolare sau profesionale).

C. Durata. Semne continue ale perturbării timp de cel puţin 6 luni. Această perioadă de 6 luni trebuie să includă cel puţin o lună (sau mai puţin dacă sunt tratate cu succes) simptome care satisfac criteriul *A* (adică, simptome ale fazei acute) şi poate include şi perioade de simptome reziduale sau prodromale. În cursul acestor perioade prodromale sau reziduale, semnele perturbării se pot manifesta numai prin simptome negative ori prin două sau mai multe simptome menţionate la criteriul A, prezente într-o formă mai atenuată (convingeri stranii, experienţe perceptuale neobişnuite).

D. Excluderea tulburării schizoafective şi a tulburării afective. Acestea au fost excluse deoarece fie nu au survenit episoade depresive majore, maniacale sau mixte concomitent cu simptomele fazei active, ori episoadele au survenit în timpul fazei active, dar durata lor totală a fost mai scurtă în raport cu durata perioadelor active şi reziduale.

E. Excluderea efectelor unei substanţe/condiţii medicale generale: Perturbarea nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (de ex., un drog de abuz, un medicament) sau unei condiţii medicale generale.

F. Relaţia cu o tulburare de dezvoltare pervazivă. Dacă există un istoric de tulburare autistă sau altă tulburare de dezvoltare pervazivă, diagnosticul adiţional de schizofrenie este pus numai dacă sau halucinaţii proeminente sunt de asemenea prezente cel puţin o lună (sau mai puţin, dacă sunt tratate cu succes).

În ICD 10 diagnosticul schizofreniei depinde de prezenţa simptomelor caracteristice, o durată minimă a acestor simptome şi excluderea tulburărilor de dispoziţie, a altor tulburări psihotice, organice sau induse de substanţe.

Impactul asupra performanţelor sociale nu este utilizat drept criteriu diagnostic pentru schizofrenie în ICD 10, cu excepţia formei simple, în care un declin marcat al performanţei sociale, şcolare şi profesionale face parte din definiţie.

Evoluţia schizofreniei, conform ICD 10, poate fi specificată după cel puţin un an de la debut. Sunt incluse următoarele tipuri de evoluţie: continuă, episodică şi cu deficit progresiv, episodică şi cu deficit stabil, episodică remitentă, remisiune incompletă, remisiune completă, altele.

ICD-10 face diagnosticul diferenţial între schizofrenie şi tulburările de dispoziţie, tulburarea schizoafectivă, alte tulburări psihotice tranzitorii sau persistente, tulburări psihice organice sau induse de substanţe. Astfel, diagnosticul de schizofrenie nu trebuie pus în prezenţa unei simptomatologii depresive sau maniacale marcate, decât dacă este clar că simptomele de schizofrenie au precedat tulburarea de dispoziţie. Dacă atât simptomele de schizofrenie, cât şi cele afective apar în aceeaşi perioadă şi sunt echivalente ca intensitate, poate fi pus diagnosticul de tulburare schizoafectivă.

TABELUL II

Criteriile de diagnostic ICD -10 pentru schizofrenie

Cel puţin un simptom foarte clar (şi de obicei, două sau mai multe dacă sunt mai puţin bine conturate) aparţinând oricăreia dintre grupele de mai jos de la a la d, sau cel puţin două simptome din grupele de la e la h trebuie să fie în mod clar prezente în majoritatea timpului pe o perioadă de o lună sau mai mult:

a - ecoul gândirii, inserţia sau furtul gândirii şi răspândirea gândirii;

b - idei delirante de control, influenţă sau pasivitate, clar referitoare la mişcările corpului sau ale membrelor sau la gânduri, acţiuni sau sentimente specifice; percepţia delirantă;

c - halucinaţii auditive făcând un comentariu continuu despre comportamentul subiectului sau comentându-l între ele sau alte tipuri de halucinaţii auditive, venind dintr-o anumită parte a corpului;

d - idei delirante persistente, de orice fel, care sunt cultural inadecvate şi complet imposibile; de ex: idei delirante de identitate politică sau religioasă, capacitate şi puteri supraumane (de ex.: a fi în stare să controleze vremea sau a fi în comunicare cu extratereştrii);

e - halucinaţii persistente, de orice tip, când sunt însoţite fie de idei delirante temporare sau abia schiţate, fără un conţinut afectiv clar, fie de idei de supraevaluare persistente sau halucinaţii care apar zilnic, timp de mai multe luni sau zile, succesiv;

f - întreruperi sau alterări prin interpolare în cursul gândirii, din care rezultă incoerenţă, vorbire irelevantă sau neologisme; comportament catatonic, cum ar fi: excitaţia, postura catatonică, flexibilitatea ceroasă, negativism, mutism, stupor;

h - simptome „negative" cum ar fi apatie marcată, sărăcire a vorbirii, răcirea sau incongruenţa răspunsurilor emoţionale (de obicei au ca rezultat retragerea socială şi scăderea performanţei sociale). Trebuie să fie clar că acestea nu se datorează depresiei sau medicaţiei neuroleptice;

i - modificare semnificativă şi intensă în calitatea globală a unor aspecte ale comportamentului, care se manifestă prin lipsă de interes, de finalitate, inutilitate, atitudine de tip auto-repliere şi retragere socială.

Diagnosticul de schizofrenie nu trebuie pus în prezenţa unor simptome depresive sau maniacale, decât dacă este clar că simptomele de schizofrenie au apărut înaintea tulburării afective.

Schizofrenia nu trebuie diagnosticată în prezenţa unei boli cerebrale evidente sau în timpul stărilor de intoxicaţie, cu sau fără sevraj.

Diferenţierea faţă de tulburările psihotice acute şi tranzitorii se bazează în special pe durata simptomelor. Dacă simptomele de schizofrenie persistă mai mult de o lună, diagnosticul trebuie schimbat în cel de schizofrenie.

În tulburările delirante persistente, ideaţia delirantă trebuie să fie prezentă timp de cel puţin trei luni, iar criteriile generale ale schizofreniei să nu fie îndeplinite.

Schizofrenia nu trebuie diagnosticată în prezenţa unei afecţiuni cerebrale organice sau în stările de intoxicaţie sau sevraj la diferite substanţe.

Subtipurile de schizofrenie

DSM IV-TR împarte schizofrenia în mai multe subtipuri în funcţie de simptomatologia predominantă prezentă: tipul paranoid, tipul dezorganizat, tipul catatonic, tipul nediferenţiat şi tipul rezidual. ICD 10 stabileşte nouă subtipuri: schizofrenia paranoidă, hebefrenică, catatonică, nediferenţiată, depresia post schizofrenie, schizofrenia reziduală, schizofrenia simplă, alte forme de schizofrenie şi schizofrenia nespecificată, fiecare cu opt posibilităţi de clasificare, de la forma continuă la remisiunea completă. Subtipurile de schizofrenie definesc boala la un anumit moment de timp şi de aceea ele pot varia pe parcursul evoluţiei bolii unui pacient.

SCHIZOFRENIA PARANOIDĂ

Conform ICD 10, schizofrenia paranoidă este considerată a fi cel mai frecvent tip de schizofrenie în cele mai multe zone ale lumii. Tabloul clinic este dominat de un delir relativ stabil, acompaniat de obicei de halucinaţii, în special auditive.

Pentru diagnosticarea schizofreniei paranoide conform ICD 10 sunt necesare criteriile generale ale schizofreniei, halucinaţiile şi ideaţia delirantă trebuie să fie proeminente, iar tocirea afectivă, inadecvarea afectivă, simptomele catatonice sau incoerenţa nu trebuie să domine tabloul clinic, deşi pot fi prezente într-o mai mică măsură.

Halucinaţiile cele mai frecvente sunt cele auditive, verbale (voci care ameninţă sau dau comenzi) şi non-verbale (şuierături, mormăit, râs). Se mai întâlnesc şi alte halucinaţii cum ar fi cele olfactive, gustative, senzaţii sexuale sau alte senzaţii corporale. Halucinaţiile vizuale pot apărea, dar sunt rareori predominante.

Ideile delirante pot fi de orice tip, mai frecvent întâlnite fiind cele de persecuţie, referinţă, filiaţie, misiune specială, modificări corporale sau gelozie. Sunt considerate caracteristice, de exemplu, cele de control, influenţă sau pasivitate şi persecuţie. ICD-10 atrage atenţia că delirul de persecuţie poate fi mai puţin frecvent în anumite populaţii sau culturi.

Criteriile DSM IV-TR pentru schizofrenia paranoidă sunt similare cu cele ale ICD-10. DSM-IV pune accentul pe ideaţia delirantă şi halucinaţiile auditive, arătând că dezorganizarea gândirii, a comportamentului, catatonia, tocirea sau inadecvarea afectivă nu sunt proeminente.

ICD 10 subliniază faptul că deşi tulburările de gândire pot fi evidente în faza acută, ele nu împiedică subiectul să descrie clar delirul şi halucinaţiile. Afectivitatea este mai puţin tocită decât în alte forme de schizofrenie, dar există un grad de incongruenţă emoţională, precum şi iritabilitate, furie, teamă, suspiciune. Tulburările de voinţă sunt deseori prezente, fără să domine tabloul clinic.

Evoluţia schizofreniei paranoide poate fi episodică, cu remisiuni parţiale sau complete, sau cronică. În cazul în care este cronică, simptomatologia floridă persistă ani de zile, iar eventualele episoade suprapuse sunt dificil de depistat. Debutul acestui tip de schizofrenie are loc mai târziu decât în cazul hebefreniei sau catatoniei.

SCHIZOFRENIA HEBEFRENICĂ (ICD 10) SAU DEZORGANIZATĂ (DSM IV-TR)

Schizofrenia hebefrenică îşi datorează numele debutului precoce, de obicei între 15 şi 25 de ani, *hebe* în limba greacă însemnând tinereţe. Pe prim-plan se află dezorganizarea, retragerea şi tendinţa la izolare. Aceasta este forma cea mai destructurantă, cu o atingere masivă a funcţiilor cognitive şi o prăbuşire rapidă a adaptării sociale.

În vederea diagnosticului, ICD 10 impune prezenţa criteriilor generale pentru schizofrenie şi a tocirii, superficializării sau inadecvării afective. De asemenea, trebuie să fie prezent şi un comportament lipsit de scop sau dezorganizat sau o tulburare evidentă a gândirii, manifestată printr-un limbaj dezorganizat sau incoerent. Halucinaţiile sau ideile delirante nu trebuie să domine tabloul clinic, deşi pot fi prezente, într-o mai mică măsură decât în alte forme.

Criteriile de includere ale DSM IV-TR se referă la prezenţa evidentă a dezorganizării vorbirii, comportamentului, precum şi a aplatizării sau inadecvării afective. Se exclud totodată, criteriile pentru catatonie.

Astfel, în hebefrenie, tulburările afective, voliţionale şi cele ale gândirii sunt proeminente. Delirul şi halucinaţiile sunt fragmentare, schimbătoare, sărace, puţin exprimate. Comportamentul este la rândul său iresponsabil, imprevizibil, pueril, fără scop, marcat de manierisme.

Pacientul poate exprima uneori preocupări superficiale referitoare la religie, filozofie sau alte teme abstracte, care îl fac pe interlocutor să urmărească mai greu cursul gândirii, întrucât aceasta este dezorganizată, iar vorbirea incoerentă.

Dispoziţia este schimbătoare şi inadecvată, deseori însoţită de râs nemotivat, grimase, manierisme, fraze repetate. Pacientul are tendinţă la izolare.

Această formă de schizofrenie are un prognostic rezervat datorită apariţiei rapide a simptomelor negative, în special tocirea afectivă şi avoliţia.

ICD 10 ia în discuţie personalitatea premorbidă, considerând că aceşti pacienţi au în mod frecvent tendinţă la timiditate şi izolare. De asemenea, se recomandă o perioadă de observaţie continuă de 2-3 luni, înaintea diagnosticării hebefreniei, pentru a se confirma prezenţa persistentă a simptomelor descrise.

SCHIZOFRENIA CATATONICĂ

Schizofrenia catatonică se caracterizează printr-o stare de stupor, cu semne psihomotorii tipice şi cu posibilitatea apariţiei unor momente de agitaţie marcată.

Diagnosticul ICD 10 se pune în prezenţa criteriilor generale ale schizofreniei, la un moment dat în timpul episodului. Uneori aceste simptome generale nu pot fi evidenţiate de la început, datorită dificultăţii de comunicare cu pacientul. De asemenea, se cere ca pe o perioadă de minimum două săptămâni, unul sau mai multe dintre următoarele comportamente catatonice să domine tabloul clinic:

a. stupor (scăderea marcată a reactivităţii la mediu şi reducerea mişcărilor şi activităţii spontane) sau mutism;
b. agitaţie (activitate motorie crescută aparent lipsită de scop, neinfluenţată de stimuli exteriori);
c. posturi catatonice (adoptarea şi menţinerea unor posturi inadecvate sau bizare);
d. negativism (o anumită rezistenţă, aparent nemotivată, la toate instrucţiunile sau încercările de a fi mobilizat sau mişcarea în direcţia opusă);
e. rigiditate (menţinerea unei postúri rigide împotriva eforturilor de a fi mobilizat);
f. flexibilitatea ceroasă (menţinerea membrelor şi a corpului în poziţii impuse din exterior);
g. alte simptome, cum ar fi: automatismul la comandă (complianţă automată la instrucţiuni) sau repetarea cuvintelor şi a frazelor.

DSM IV-TR prezintă criterii asemănătoare, arătând că tabloul clinic trebuie să fie dominat de cel puţin două din următoarele simptome:

a. imobilitate motorie evidenţiată prin catalepsie (include flexibilitatea ceroasă) sau stupor;
b. activitate motorie excesivă aparent fără scop şi neinfluenţată de stimulii exteriori;
c. negativism extrem sau mutism;
d. bizarerii ale mişcărilor voluntare evidenţiate prin asumarea unor posturi inadecvate sau bizare, mişcări stereotipe, manierisme, grimase;
e. ecolalie, ecopraxie.

Simptomatologia psihomotorie poate alterna de la stupor la hiperkinezie sau de la ascultarea automată la negativism. În timpul fazei acute, tabloul clinic este

caracterizat printr-o stare de stupor, însoţită de mutism, înlocuit uneori de tulburări majore de limbaj, paramimie, râs nemotivat, stereotipii. Sindromul psihomotor, predominant, include catalepsia, care constă în menţinerea, pe o perioadă nedefinită, a unor atitudini impuse membrelor pacientului, de către interlocutor. Această flexibilitate ceroasă permite fixarea unor poziţii ale membrelor sau corpului pe care pacientul le poate menţine timp îndelungat. Un exemplu clasic îl constituie perna psihică: pacientul, în poziţie culcată, păstrează ceafa îndoită, mimând că se sprijină pe o pernă. Perseverarea motorie se referă la faptul că pacientul continuă o anumită mişcare impusă. Ecopraxia constă în reproducerea sau imitarea, de către pacient, a gesturilor sau postúrilor interlocutorului, fără să i se fi cerut acest lucru, iar ecolalia constă în reproducerea informaţiilor verbale.

În cazurile severe se poate ajunge la o izolare totală, pacientul adoptând o poziţie fetală, cu refuzul alimentaţiei, care dacă se prelungeşte îi pune viaţa în pericol.

În alternanţă cu mutismul pot apărea perioade de verbigeraţie, cu stereotipii ale mimicii. De asemenea, alternativ cu imobilitatea se pot declanşa brusc, stări de agitaţie catatonică, în care predomină gesturile stereotipe şi care pot fi marcate de violenţă verbală şi fizică.

ICD 10 menţionează că schizofrenia catatonică este actualmente rară în ţările industrializate, deşi rămâne frecventă în alte ţări. Atrage, de asemenea, atenţia asupra faptului că simptome catatonice izolate pot interveni tranzitoriu în orice tip de schizofrenie, precum şi în alte afecţiuni cerebrale, metabolice, induse de substanţe, care vor constitui diagnostice diferenţiale.

SCHIZOFRENIA NEDIFERENŢIATĂ

Diagnosticul conform ICD 10 se pune în prezenţa criteriilor generale ale schizofreniei, în condiţiile în care, fie nu există suficiente simptome pentru a întruni criteriile pentru nici o altă formă, fie dimpotrivă, simptomele numeroase ar putea întruni criteriile mai multor forme menţionate anterior.

Conform DSM IV-TR, acestă formă include pacienţii care întrunesc criteriile de diagnostic pentru schizofrenie, dar nu şi pe cele pentru formele catatonică, paranoidă sau dezorganizată. Este o formă de schizofrenie în care nu se remarcă predominanţa anumitor simptome.

SCHIZOFRENIA REZIDUALĂ

Acest diagnostic se poate pune conform ICD-10, atunci când criteriile generale au fost întrunite la un moment dat în trecut, dar nu mai sunt întrunite în prezent. Trebuie să fie prezente următoarele:

a. simptome negative proeminente: lentoare psihomotorie sau reducerea activităţii, tocire afectivă, pasivitate şi lipsa iniţiativei, sărăcie verbală sau sărăcia conţinutului vorbirii, reducerea comunicării non-verbale prin expresia facială, contactul vizual, modularea vocii, postură şi performanţă socială slabă sau dificultăţi privind auto-îngrijirea;
b. dovada existenţei în trecut a cel puţin unui episod psihotic clar care întruneşte criteriile diagnostice pentru schizofrenie;
c. o perioadă de cel puţin un an în timpul căreia intensitatea şi frecvenţa simptomelor floride au fost minime sau substanţial reduse, iar simptomele negative au fost prezente;
d. absenţa demenţei sau a altei patologii organice cerebrale, absenţa depresiei cronice sau a hospitalismului, suficiente pentru a explica afectările negative.

Astfel, schizofrenia reziduală este considerată ca un stadiu în desfăşurarea unei schizofrenii, în care a existat o evoluţie progresivă de la un stadiu timpuriu, cu simptome floride, către un stadiu tardiv caracterizat prin simptome negative şi un grad de deteriorare, durabile, dar nu neapărat ireversibile.

În mod similar, DSM IV-TR descrie schizofrenia reziduală ca pe o formă caracterizată prin:

a. absenţa unor simptome proeminente ca: ideile delirante, halucinaţiile, limbajul dezorganizat şi comportamentul catatonic sau dezorganizat;
b. existenţa continuităţii perturbării, indicată de prezenţa simptomelor negative ori a două sau mai multe simptome menţionate la criteriul A pentru schizofrenie, prezente într-o formă mai atenuată.

SCHIZOFRENIA SIMPLĂ

Conform ICD 10 pentru a pune acest diagnostic, este necesară o evoluţie lent progresivă a unor bizarerii comportamentale, însoţite de un declin al performanţelor sociale, şcolare, ocupaţionale. Nu au fost prezente niciodată halucinaţii sau idei delirante, simptomele negative dezvoltându-se fără să fie precedate de alte simptome psihotice.

În DSM IV-TR, schizofrenia simplă denumită şi Tulburarea deteriorativă simplă, este propusă pentru cercetare şi este încadrată la Anexa B.

DEPRESIA POST-SCHIZOFRENIE

Acest diagnostic se poate pune conform ICD 10 dacă:

a. au fost întrunite criteriile generale ale schizofreniei în ultimele 12 luni, fără să f mai fie prezente la momentul respectiv;

b. unul dintre simptomele schizofreniei trebuie să fie încă prezent;

c. simptomele depresive trebuie să fie suficient de prelungite, severe şi proeminente pentru a întruni cel puţin criteriile pentru un episod depresiv uşor.

ICD 10 precizează că, în absenţa oricăror simptome de schizofrenie, se pune diagnosticul de episod depresiv, iar dacă simptomele de schizofrenie sunt floride şi proeminente, se pune diagnosticul de schizofrenie. Se subliniază că este imposibil de delimitat în ce măsură simptomele depresive sunt o parte intrinsecă a schizofreniei sau o reacţie psihologică la aceasta. Ceea ce trebuie reţinut este riscul mare de suicid la aceşti pacienţi.

În DSM IV-TR această stare depresivă este denumită Tulburarea depresivă postpsihotică a schizofreniei şi este încadrată la Anexa B.

Alte forme de schizofrenie, mult mai puţin folosite la momentul actual sunt: schizofrenia pseudo-nevrotică şi schizofrenia latentă, incluse în ICD 10 la tulburarea schizotipală.

Instrumente de evaluare

Interviurile diagnostice, menite să confirme diagnosticul clinic, au fost amintite la subcapitolul de epidemiologie.

Cele mai utilizate instrumente de evaluare a severităţii schizofreniei, sunt: Scala de evaluare psihiatrică (*Brief psychiatric rating scale*, BPRS), Scala de evaluare a simptomelor pozitive (*Scale for Assessment of Positive Symptoms*, SAPS) şi Scala de evaluare a simptomelor negative (*Scale for Assessment of Negative Symptoms*, SANS) elaborate de Andreasen, precum şi Scala de evaluare a simptomelor pozitive şi negative (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS).

BPRS a fost elaborată de către Overall şi Gorham, în 1962, din dorinţa de a avea un instrument cuprinzător şi totodată rapid de evaluare a răspunsului la tratament. Ea acoperă atât simptome pozitive cât şi negative ale schizofreniei. Este o scală uşor de aplicat, larg utilizată, însă considerată a fi insuficient de specifică pentru această boală. Simptomele evaluate în cadrul BPRS se pot grupa în patru sindroame: tulburarea gândirii, retragere/lentoare psihomotorie, anxietate/depresie, ostilitate/suspiciozitate.

Dintre scalele propuse de Andreasen, mai utilizată este cea referitoare la simptomele negative. *SANS* avea iniţial 30 de itemi, iar actualmente 25 de itemi şi se bazează pe o conceptualizare specifică a simptomelor negative. Astfel, Andreasen descrie cinci subgrupuri de simptome negative: alogia (sărăcirea vorbirii), tocirea afectivă, avoliţie-apatie (afectarea voinţei), anhedonie-retragere socială (lipsa plăcerii şi a socializării) şi tulburări ale atenţiei. *SAPS*, la rândul său, include 34 de itemi, care pot fi grupaţi în patru componente: halucinaţii, idei delirante, comportament bizar, tulburări formale non-deficitare ale gândirii.

Scala cu cea mai mare răspândire este *PANSS*, elaborată de echipa condusă de Kay. Ea este compusă din 30 de itemi, grupaţi în trei subscale: simptome pozitive (7 itemi), simptome negative (7 itemi) şi psihopatologie generală (16 itemi). Subscala simptomelor pozitive cuprinde itemi referitori la delir, dezorganizarea gândirii, fenomenele halucinatorii, hiperactivitate, idei de grandoare, suspiciozitate, ostilitate. Subscala simptomelor negative se referă la tocirea afectivă, tendinţa la izolare, retragere socială, dificultatea abstractizării şi alte tulburări formale ale gândirii, precum şi sărăcia limbajului. Printre simptomele generale se numără anxietatea, depresia, manierismele, lentoarea psihomotorie, lipsa de cooperare, dezorientarea, absenţa conştiinţei bolii. Fiecare item este cotat pe o scară a severităţii de la 1 (absentă) la 7 (extremă), scorul putând varia de la 7 la 49, pentru subscalele simptomelor pozitive şi respectiv negative şi de la 16 la 112 pentru psihopatologia generală. PANSS este un instrument valoros, care permite clinicienilor urmărirea evoluţiei simptomelor specifice sub tratamentul antipsihotic.

Diagnostic diferenţial

O tulburare psihotică poate avea numeroase cauze medicale şi de aceea este necesară o evaluare completă, în special la debutul unei simptomatologii psihotice. Printre aceste cauze putem enumera: neoplasmele, afecţiunile infecţioase cerebrale sau cerebro-vasculare, epilepsia, tulburările metabolice sau endocrine, afecţiunile neurologice (demenţa Alzheimer, boala Parkinson, boala Huntington, boala Pick), intoxicaţiile cu metale grele, bolile autoimune (lupus eritematos sistemic) şi consumul de substanţe acut sau cronic (amfetamine, halucinogene, steroizi, anticolinergice etc.). Pentru a putea depista astfel de cauze, clinicianul trebuie să efectueze o anamneză şi un examen clinic complet, precum şi investigaţii de laborator de rutină sau specifice. Investigaţiile imagistice (tomografie computerizată, rezonanţă magnetică nucleară) sau electroencefalograma pot fi câteodată necesare în cazurile atipice, pentru a putea elimina o patologie intracraniană.

După eliminarea unei afecţiuni somatice, se face diagnosticul diferenţial cu alte tulburări psihotice. În tulburarea schizoafectivă există o succesiune diferită de apariţie a simptomatologiei. Conform DSM IV-TR, trebuie să existe un episod afectiv concomitent cu faza acută a schizofreniei, simptomele afective să fie prezente pe o perioadă considerabilă din durata totală a perturbării, iar ideile delirante sau halucinaţiile să fie prezente cel puţin două săptămâni în absenţa unor simptome afective proeminente.

În tulburările afective cu elemente psihotice (tulburarea depresivă majoră sau tulburarea afectivă bipolară), simptomele psihotice sunt prezente exclusiv în perioadele de perturbare afectivă.

Prin definiţie, conform DSM IV-TR, schizofrenia se diferenţiază de tulburarea psihotică acută şi de tulburarea schizofreniformă, prin durata prezenţei simptomatologiei psihotice, de cel mult o lună şi respectiv, între o lună şi 6 luni.

Tulburarea delirantă se diferenţiază de schizofrenie prin absenţa altor simptome psihotice, prezenţa unui delir non-bizar, bine sistematizat şi o mai bună funcţionare socio-profesională.

În DSM IV-TR, tulburările de personalitate din Grupa A (schizoidă, schizotipală şi paranoidă) sunt denumite şi „tulburări de spectru" şi cuprind indivizi care pot prezenta simptome psihotice atenuate sau la limită, uneori izolare socială, aplatizare afectivă sau anhedonie, însă cu o intensitate mult mai mică decât la cei cu schizofrenie şi cu o funcţionare psiho-socială mai bună.

De asemenea, un diagnostic diferenţial se poate face şi cu tulburarea de personalitate *borderline*, care în anumite cazuri poate prezenta simptome psihotice destul de evidente. Dacă sunt îndeplinite atât criteriile de schizofrenie cât şi pentru o tulburare de personalitate, trebuie puse ambele diagnostice.

Comorbidităţi psihice şi somatice

În schizofrenie se pot întâlni şi alte afecţiuni psihiatrice sau condiţii medicale generale. Dintre cele psihiatrice cele mai frecvente sunt tulburările de adicţie, în special de alcool, stimulante, cum ar fi cocaina şi amfetaminele, nicotina, Cannabisul, fenciclidina, dietilamida acidului d-lisergic. Abuzul de substanţe este frecvent în schizofrenie, având o prevalenţă de-a lungul vieţii de 80% . Astfel de comorbidităţi pot complica evoluţia şi tratamentul. Primul episod psihotic poate fi precipitat şi deci poate apărea mult mai devreme, atunci când este asociat şi un consum de substanţe. În ultimii ani există tot mai multe dovezi că asocierea consumului de canabis reprezintă un factor de prognostic nefavorabil pentru pacienţii cu schizofrenie. Acest consum poate precipita declanşarea psihozei la pacienţii cu risc crescut sau poate contribui la progresia bolii.

Alte comorbidităţi psihiatrice pot fi, de asemenea, prezente. Cele mai întâlnite sunt: depresia, simptomele obsesiv-compulsive, simptomele disociative sau simptomele tulburărilor de anxietate. Aceste manifestări pot întruni sau nu criteriile unui diagnostic specific, dar oricum ele pot înrăutăţi considerabil evoluţia.

Comorbidităţile somatice se pot datora unei îngrijiri precare (de ex., tuberculoză, hepatită etc.), consumului de substanţe (emfizem pulmonar sau alte afecţiuni legate de fumat, virusul imunodeficienţei umane etc.) sau medicaţiei neuroleptice (diabet zaharat, obezitate, hiperprolactinemie etc.). Ca urmare, la pacienţii cu schizofrenie există o rată de mortalitate mai mare decât în populaţia generală, în afară de riscul de suicid asociat bolii în sine.

Evoluţia şi prognosticul

EVOLUŢIA

Schizofrenia este o boală cronică, iar debutul simptomatologiei psihotice are loc, de obicei, în adolescenţa târzie sau la adulţii tineri. Vârsta de debut este cu aproximativ 5 ani mai târzie la femei decât la bărbaţi. Debutul este mai acut la femei, faţă de debutul mai insidios la bărbaţi, iar femeile au un nivel premorbid mai bun. La bărbaţi debutul are loc mai frecvent între 15 şi 25 de ani, iar la femei între 25 şi 30 de ani.

Este recunoscut faptul că debutul schizofreniei nu coincide cu momentul primului consult psihiatric şi nici măcar cu primele simptome psihotice.

Evoluţia schizofreniei poate fi împărţită în trei faze: premorbidă, prodromală şi psihotică.

Faza premorbidă cuprinde o fază de funcţionare apropiată de normal, deşi persoana poate prezenta în antecedente evenimente care vor contribui la apariţia ulterioară a schizofreniei, cum ar fi complicaţii în perioada fetală sau la naştere, traume şi stresori familiali în timpul copilăriei şi adolescenţei.

Faza prodromală implică o modificare faţă de funcţionarea premorbidă şi se continuă în timp cu debutul simptomelor psihotice. Această fază prodromală poate dura numai câteva săptămâni sau luni, dar media este între 2 şi 5 ani.

O descriere a evoluţiei schizofreniei trebuie să facă referire mai întâi la aceste două faze, premorbidă şi prodromală, desfăşurate cu mult înaintea apariţiei simptomelor psihotice evidente, mai ales dacă avem în vedere perspectiva neurodezvoltării în schizofrenie. Importanţa deosebită a cunoaşterii acestor două faze constă în posibilitatea diagnosticării precoce.

Faza premorbidă

Există dovezi că la o parte dintre cei care vor dezvolta mai târziu boala, sunt prezente unele simptome cu mult înaintea dezvoltării psihozei, chiar din copilărie şi deci anterior perioadei prodromale. Aceste simptome sunt subtile şi insuficiente pentru a susţine un diagnostic psihiatric.

Investigarea retrospectivă a performanţelor şcolare ale pacienţilor cu schizofrenie evidenţiază deficite multiple. Copiii care vor dezvolta mai târziu tulburarea au performanţe cognitive mai scăzute faţă de fraţii lor, iar această diferenţă se măreşte odată cu intrarea în adolescenţă. Ei au, de asemenea, deficite în funcţionarea socială. Uneori se poate observa întârzierea în dezvoltarea psihomotorie încă din primul an de viaţă, la copiii care vor face boala mai târziu.

Unul dintre tablourile clinice observate frecvent este cel de personalitate premorbidă schizoidă sau schizotipală. Aceste personalităţi se caracterizează prin pasivitate şi lipsă de comunicare. De obicei au puţini prieteni, evită sexul opus, nu participă la activităţi de grup (petreceri, dans, sporturi de echipă), preferă să se uite la televizor, să se joace la calculator sau să asculte muzică în detrimentul activităţilor sociale.

Faza prodromală

Odată declanşată, între faza premorbidă şi debutul clar al simptomelor psihotice, apar semnele şi simptomele *prodromale*. Acestea sunt frecvent recunoscute retrospectiv, abia după ce a fost pus diagnosticul de schizofrenie. Deşi prima spitalizare consemnează diagnosticul de schizofrenie, adesea semnele şi simptomele bolii sunt prezente cu mult înainte (luni sau chiar ani).

Cei care vor dezvolta mai târziu schizofrenie prezintă deseori din adolescenţă simptome care sunt observabile de către ceilalalţi, începând cu modificări semnificative ale comportamentului şi chiar tulburări psihiatrice evidente. Acestea pot fi: retragere socială, simptome depresive, iritabilitate, tulburări de somn, anxietate, fatigabilitate, deficite cognitive, tulburări ale atenţiei, comportament bizar, ambivalenţă, acuze somatice (cefalee, dureri musculare, tulburări digestive). Familia şi prietenii descriu pacientul ca fiind schimbat („nu mai este aceeaşi persoană"). Individul nu mai are acelaşi randament în activităţile zilnice, pare detaşat de ceea ce se întâmplă în jur. În schimb, poate deveni interesat şi aderent faţă de idei abstracte, filozofice, religioase, ocultism.

Simptome pozitive precum tulburări de percepţie, gândire magică, idei de referinţă şi suspiciozitate pot apărea în faza prodromală târzie şi anunţă debutul simptomelor psihotice floride.

Adolescenţii care vor îndeplini mai târziu criteriile de schizofrenie sunt adesea selectaţi dintre cei care au probleme de comportament şi evoluţie şcolară slabă. Simptomele din faza prodromală sunt nespecifice şi pot fi întâlnite şi la debutul tulburărilor depresive, anxioase, consumului de substanţe şi tulburărilor de personalitate. De asemenea, multe dintre aceste simptome amintesc foarte mult şi sunt greu de diferenţiat de simptomele negative şi cognitive întâlnite în timpul bolii propriu-zise.

Depistarea precoce a simptomelor care prevestesc instalarea schizofreniei poate avea o importanţă deosebită, dat fiind faptul că o intervenţie timpurie poate modifica major evoluţia. Studiile arată că până la 40% dintre pacienţii care prezentau simptome prodromale au dezvoltat ulterior boala.

Unele dintre simptomele amintite au o valoare predictivă mare pentru apariţia schizofreniei. Între acestea pot fi aminitite suspiciozitatea şi tulburările subtile de percepţie, care nu pot fi clasificate ca fiind psihotice şi care diferă de cele apărute în timpul bolii prin frecvenţă şi severitate. Testarea realităţii este adesea intactă în acest

stadiu şi numeroşi subiecţi se îndoiesc de veridicitatea experienţelor pe care le trăiesc. Mulţi dintre aceşti indivizi pot îndeplini la vârsta de adult criteriile tulburării de personalitate de tip schizotipal.

Simptomele prodromale sunt pervazive şi persistente, în contextul unei slabe funcţionări sociale şi interpersonale şi al unui disconfort subiectiv şi pot fi considerate forme atenuate ale simptomelor pozitive sau negative din schizofrenie.

Una dintre problemele legate de practică se referă la dificultatea diferenţierii acestor experienţe psihotic-*like*, care sunt patologice şi au importanţă predictivă în apariţia schizofreniei şi anumite simptome care se pot manifesta, de-a lungul vieţii, în cadrul altor tulburări nepsihotice sau chiar la persoane normale. În ultimul caz, simptomele se rezolvă fără a se ajunge la simptome psihotice floride.

Altă problemă constă în delimitarea tulburărilor din spectrul schizofreniei de schizofrenia propriu-zisă. Relativitatea acestei linii de demarcaţie se evidenţiază şi prin diferenţele dintre clasificarea americană, DSM IV-TR şi cea internaţională, ICD-10 a bolilor mintale. În clasificarea internaţională ICD-10, tulburarea schizotipală este descrisă în cadrul nosologic al psihozelor, separat, dar strâns legat, din punct de vedere etiologic, de schizofrenie. De asemenea, în ICD-10 sunt descrise criterii de diagnostic pentru o formă de schizofrenie, schizofrenia simplă, care este propusă spre cercetare în clasificarea americană. Definiţia schizofreniei include criterii precum: natura bizară a simptomului, neconformă cu realitatea; susţinerea veridicităţii experienţei cu stenicitate şi impenetrabilitatea la critică; influenţa majoră asupra comportamentului şi a gândirii individului. Cu toate acestea este uneori dificil de determinat dacă anumiţi subiecţi sunt psihotici cu adevărat. Diferenţierea este extrem de importantă, deoarece, în timp ce folosirea medicaţiei antipsihotice s-a dovedit eficientă şi avantajoasă în cazul simptomelor psihotice, în cazul simptomelor care se află sub graniţa psihozei, utilitatea acestei medicaţii nu a fost cercetată suficient.

Există studii care au evaluat eficacitatea intervenţiilor precoce, înaintea dezvoltării schizofreniei. Aceste studii nu se referă doar la intervenţiile psihofarmacologice, ci şi la cele psiho-sociale, în special de orientare cognitiv-comportamentală. Se consideră că intervenţiile precoce ar putea opri sau întârzia dezvoltarea bolii ori ar putea măcar să amelioreze prognosticul.

Perioada precoce a schizofreniei (faza psihotică precoce)

Trecerea de la faza prodromală la schizofrenia propriu-zisă este un eveniment traumatizant pentru pacienţi ca şi pentru familie. Este un eveniment care nu are cauze evidente în cazul majorităţii subiecţilor.

Factorii precipitanţi ai psihozei pot fi reprezentaţi de evenimente psihotraumatizante, precum pierderea unei persoane apropiate, dar şi de evenimente mai puţin stresante, cum ar fi pierderea serviciului sau plecarea la facultate.

Este important de subliniat rolul abuzului de substanţe în declanşarea bolii. Canabisul şi amfetaminele par să fie substanţele cel mai frecvent folosite în perioada debutului psihozei. La aceşti pacienţi se pune problema diagnosticului diferenţial dintre schizofrenia care a avut ca factor precipitant consumul de substanţe la o persoană vulnerabilă şi psihoza indusă de substanţe. Există o corelaţie între vârsta la care are loc primul consum de substanţe şi dezvoltarea simptomelor psihotice. Cu cât consumul are loc mai devreme, cu atât riscul apariţiei simptomelor psihotice este mai mare şi riscă să persiste sub diferite forme.

După debutul bolii, se descriu: o fază acută propriu-zisă, o fază de recuperare sau de stabilizare şi o perioadă de până la 5 ani, denumită şi faza precoce, perioadă cu o importanţă deosebită din punctul de vedere al prognosticului pe termen lung al schizofreniei.

În faza acută sunt prezente în special simptomele pozitive floride: halucinaţiile, ideile delirante, gândirea dezorganizată etc.

Faza de recuperare se referă la perioada de 6-18 luni care urmează fazei acute. Simptomele pot fi foarte asemănătoare celor din faza prodromală. Pot persista simptome psihotice, dar într-o formă atenuată şi cu o frecvenţă redusă.

În primii cinci ani, în faza precoce, evoluţia pacienţilor poate cunoaşte o deteriorare funcţională progresivă. Ulterior, după 5-10 ani de la debut, majoritatea pacienţilor ating un echilibru din punct de vedere al nivelului simptomatologiei şi al funcţionării. Faza precoce este considerată o perioadă critică, deoarece până la 80% dintre pacienţi recad în aceşti 5 ani.

Se poate constata în această fază un grad de ameliorare, mai mic sau mai mare al simptomelor pozitive şi, într-o măsură mai redusă, al simptomelor de dezorganizare. Totuşi o ameliorare mai importantă a simptomelor pozitive trebuie interpretată şi din perspectiva tratamentului, având în vedere faptul că aceste simptome sunt cele mai responsive la antipsihotice. Simptomele negative sunt mai rezistente la tratament, iar răspunsul se întâlneşte mai cu seamă la antipsihoticele atipice. Simptomele negative tind să devină din ce în ce mai importante pe parcursul bolii.

Înainte de o recădere există de obicei, din nou, o perioadă prodromală de aproximativ 4 săptămâni, în care se dezvoltă simptome nepsihotice, urmate de tulburări ale afectivităţii şi apoi de simptome psihotice floride. Episoadele ulterioare sunt adesea precipitate de evenimente psihotraumatizante, abuz de substanţe sau de întreruperea tratamentului.

Gradul de remisie între două episoade variază destul de mult. În general, în perioada precoce de până la 5 ani după debutul bolii, există tendinţa ca pacienţii să dezvolte un deficit suplimentar de funcţionare, după fiecare nou episod psihotic.

Această descriere a evoluţiei bolii pacienţilor, identificaţi prin criteriile DSM-IV-TR, este apropiată de cea propusă de Kraepelin cu mai bine de un secol în urmă. Cronologia, numărul episoadelor acute şi rata declinului în această perioadă variază foarte mult. Uneori după un episod psihotic urmează unul depresiv. Depresia

postpsihotică este o tulburare distinctă, recunoscută de ICD-10. În DSM IV-TR sunt propuse criterii de cercetare pentru această tulburare.

Schizofrenia debutează rareori foarte precoce, adică înainte de 13 ani. Se foloseşte termenul de schizofrenie cu debut precoce, dacă acesta are loc înainte de 18 ani. Multă vreme schizofrenia infantilă a fost inclusă în cadrul psihozelor infantile, alături de tulburările pervazive de dezvoltare. Astăzi se consideră că, spre deosebire de tulburările pervazive, simptomele schizofreniei infantile apar după o perioadă de dezvoltare normală. Schizofrenia la copil este foarte asemănătoare din punct de vedere clinic şi etiopatogenetic cu cea care debutează la adult. În general schizofrenia infantilă şi în special cea cu debut foarte precoce, are un prognostic mai prost. Acest prognostic poate fi explicat prin lipsa unor tehnici sau metode de adaptare caracteristice unei personalităţi armonice, întrucât personalitatea nu are timp să se dezvolte suficient.

Sunt descrise, de asemenea, şi forme rare de schizofrenie cu debut tardiv, între 40 şi 60 de ani, precum şi forme cu debut foarte tardiv, după 60 de ani. Formele tardive de schizofrenie apar mai frecvent la sexul feminin. Agregarea familială se diminuează cu cât vârsta pacientului este mai înaintată. S-a constatat că şi în cazul schizofreniei cu debut tardiv apar deficite cognitive datorate bolii, suplimentare faţă de cele determinate de vârstă.

Evoluţia pe termen lung

Kraepelin, când a descris schizofrenia cu termenul de *dementia precox*, a dorit să sublinieze afectarea cogniţiei (demenţa) şi debutul precoce (precox) caracteristice bolii. Bleuler a pus mai puţin accentul pe caracterul deteriorativ al bolii, el afirmând totuşi că recuperarea nu se face probabil niciodată cu *restitutio ad integrum.*

Există un număr impresionant de studii dedicate evaluării modului de evoluţie şi prognosticului schizofreniei. Datele arată că doar aproximativ 40% dintre pacienţi pot fi consideraţi ameliorati după o durată medie de 5 ani şi jumătate.

Rezultatele studiilor sunt influenţate de metodologia utilizată şi de criteriile de diagnostic aplicate. Criteriile mai laxe au permis includerea pacienţilor care îndeplinesc de fapt criteriile altor tulburări, precum tulburările de personalitate sau alte psihoze. În acest mod, cu cât criteriile diagnostice au fost mai laxe, cu atât prognosticul a fost mai bun. Acest lucru se datorează în special introducerii criteriului de timp în schizofrenie, din DSM IV-TR

Numeroase studii retrospective au fost efectuate pe perioade de observaţie mai mari, de minimum 10 ani. Iată câteva dintre cele mai importante.

Studiul *Iowa 500* a urmărit 500 de pacienţi internaţi, pe o perioadă de 10 ani, aplicând criteriile de diagnostic Feighner pentru schizofrenie. Dintre aceşti 500 de pacienţi, 186 au fost urmăriţi în medie 35 de ani de la spitalizarea iniţială. Întrucât perioada de urmărire a fost anterioară apariţiei medicaţiei antipsihotice sau a trata-

mentului psiho-social modern, rezultatele ar trebui să aducă informaţii importante despre evoluţia naturală a bolii. Studiul a evidenţiat o evoluţie mai proastă a schizofreniei faţă de alte tulburări mentale, precum şi faţă de alte afecţiuni nepsihiatrice. Peste jumătate dintre ei au fost puternic afectaţi de simptome, 67% nu s-au căsătorit niciodată, aproape 20% erau instituţionalizaţi şi mai mult de 10% au decedat prin suicid.

Studiul *Chestnut Lodge* a urmărit 532 de pacienţi cu diferite afecţiuni psihiatrice, inclusiv schizofrenie, pentru o perioadă medie de 15 ani. Au fost folosite criteriile DSM III, iar rezultatele au fost asemănătoare celor din studiul Iowa 500. Dintre cei 163 de pacienţi cu schizofrenie, 6% s-au remis, 8% au avut o evoluţie bună, 22% moderată, 23% la limită, iar 41% au avut o evoluţie cronică.

Deşi studiile amintite au confirmat prognosticul prost al majorităţii pacienţilor cu schizofrenie, alte studii au identificat subgrupuri de pacienţi cu un prognostic mai bun.

Studiul de urmărire Chicago (*Chicago Follow Up Study*) este un studiu prospectiv, care a inclus 73 de pacienţi cu schizofrenie pentru o perioadă de 20 de ani. Pacienţii au avut o evoluţie fluctuantă între afectare moderată şi severă, dar mai mult de 40% dintre ei au prezentat perioade de remisiune, care au durat câţiva ani. Un procent mare dintre pacienţii cu schizofrenie (65%) au prezentat un sindrom depresiv de-a lungul celor 20 de ani de urmărire, 10% dintre ei s-au sinucis în decurs de 10 ani şi mai mult de 12% în 20 de ani.

Studiile realizate în afara Americii de Nord au folosit în general clasificarea ICD-10. Rezultatele au arătat faptul că femeile au o evoluţie mai bună în comparaţie cu bărbaţii. Studiul Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, denumit şi *Studiul Pilot Internaţional pentru Schizofrenie* (*The International Pilot Study of Schizophrenia*) a inclus 1633 de subiecţi din 9 ţări diferite. Ulterior, evaluarea s-a extins la aproximativ 2500 de pacienţi în 19 centre din 16 ţări, cu o perioadă de evaluare cuprinsă între 15 şi 25 de ani. O concluzie importantă a fost faptul că prognosticul schizofreniei este mai prost în ţările industrializate, decât în cele în curs de dezvoltare, rezultat care a generat multe controverse şi discuţii. În *Studiul Pilot Internaţional pentru Schizofrenie*, cei mai puternici predictori ai unui prognostic sumbru au fost izolarea socială, durata episodului index, istoria tratamentului psihiatric, statutul de necăsătorit şi antecedentele de tulburări de comportament în copilărie.

Alte studii importante prin rigurozitatea metodologiei sunt: *Studiul Buckinghamshire*, studiul *DOS* - Factori determinanţi ai evoluţiei bolilor mintale severe (*Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders*) şi studiul *ABC* – Vârsta, Debutul, Evoluţia (*Age, Beginning, Course*). Evoluţia a fost urmărită de la prima evaluare psihiatrică, în ceea ce priveşte tratamentul, simptomatologia şi nivelul afectării psihologice şi sociale, pe o perioadă de 5 ani pentru *Studiul Buckingamshire*, 2 ani pentru studiul *DOS* şi 10 ani pentru studiul *ABC*. Aproape o treime dintre pacienţi nu au mai fost spitalizaţi pe parcursul acestor ani şi aproape toţi au urmat un tratament psihiatric în perioada de urmărire.

În *Studiul Buckinghamshire*, 22% dintre pacienţi nu au mai prezentat simptome pe parcursul a 5 ani de la primul episod, 35% au dezvoltat alte simptome psihotice subtile, dar cu remisiune completă între episoade, 8% au prezentat simptome floride persistente cu una sau mai multe exacerbări şi cu o simptomatologie stabilă între episoade, 35% au prezentat simptome floride persistente cu afectare progresivă după fiecare episod. Din punctul de vedere al funcţionării, 45% dintre pacienţi au prezentat afectare minimă pe parcursul perioadei observaţionale, 43% minimă spre moderată, iar 12% afectare severă.

În studiul *DOS*, 50% dintre pacienţi au avut doar un episod, 31% au avut două sau mai multe episoade urmate de remisiune şi doar 16% au prezentat simptomatologie persistentă, fără remisiune în perioada de urmărire de 2 ani. Mai puţin de o treime dintre pacienţi au prezentat afectare funcţională mai mult sau mai puţin severă în perioada observaţională. Mai mult de o treime dintre ei nu au prezentat nici un semn de afectare, în mai mult de 75% din această perioadă. De asemenea, 63% dintre pacienţii din ţările în curs de dezvoltare au fost în remisiune totală, faţă de doar 37% în ţările dezvoltate.

În studiul german *ABC*, se pune accent pe debutul schizofreniei şi se arată că afectarea apare cu 2-4 ani înaintea primei prezentări la un specialist.

În concluzie, evoluţia schizofreniei este mai puţin favorabilă decât cea estimată în studiile anterioare.

PROGNOSTIC

În mod schematic se poate descrie prognosticul schizofreniei astfel: o treime dintre pacienţi duc o viaţă apropiată de normalitate, o treime prezintă o afectare moderată, iar ultima treime sunt sever afectaţi de boală. Se consideră că probabil jumătate dintre cei 20-30% care duc o viaţă apropiată de normal nu mai prezintă alte episoade, aproximativ 20-30% dintre bolnavi prezintă simptome moderate, iar majoritatea de 40-60% rămân sever afectaţi de boală. Dintre aceştia, 10-15% rămân psihotici pe perioade lungi de timp.

Mai multe variabile demografice şi clinice au valoare în estimarea evoluţiei pe termen lung a schizofreniei, şi anume:

Un prognostic bun este asociat cu:

- sex feminin;
- coeficient de inteligenţă ridicat;
- vârstă înaintată;
- antecedente heredocolaterale de tulburări afective;
- lipsa antecedentelor familiale de schizofrenie;
- funcţionare premorbidă bună socială şi profesională;

- statut de căsătorit;
- suport familial şi social bun;
- debut tardiv;
- debut acut;
- prezenţa factorilor precipitanţi;
- episoade reduse ca număr şi ca durată;
- puţine comorbidităţi;
- simptome afective şi în special depresive;
- subtip paranoid şi simptome predominant pozitive (delir şi halucinaţii).

Un prognostic prost este asociat cu:
- sex masculin;
- coeficient de inteligenţă scăzut;
- antecedente heredocolaterale de schizofrenie;
- funcţionare premorbidă proastă socială şi profesională;
- necăsătorit, divorţat sau văduv;
- suport familial şi social slab;
- debut precoce;
- debut insidios;
- absenţa factorilor precipitanţi;
- recăderi frecvente;
- fără remisiuni în ultimii trei ani;
- istoric de agresivitate;
- simptome şi semne neurologice;
- istoric de traumatisme perinatale;
- multiple comorbidităţi;
- comportament retras şi autist;
- simptome negative (tocire afectivă, tulburări ale limbajului, tulburări ale voinţei);
- simptome de dezorganizare (limbaj şi comportament dezorganizat).

Prognosticul pare să depindă şi de organizarea societăţii, identificându-se un prognostic mai bun în ţările în curs de dezvoltare.

Pacienţii cu schizofrenie au o mortalitate crescută, de 2 până la 4 ori mai mare decât în populaţia generală. Aproximativ 10% dintre pacienţii cu schizofrenie mor prin suicid, iar procentul este mai crescut la bărbaţi, în faza iniţială a bolii, precum şi în ţările dezvoltate. Simptomele psihotice severe, simptomele depresive, abuzul de substanţe şi evenimentele psihotraumatizante cresc riscul de suicid la persoanele care suferă de schizofrenie. Alte cauze de moarte nenaturală includ accidentele, traumatismele şi diverse condiţii medicale, precum: tulburările cardio-vasculare, respiratorii şi cele infecţioase.

Dintre toate cauzele de deces, bolile cardio-vasculare sunt responsabile de până la 50% din mortalitatea asociată cu diagnosticul de schizofrenie. O cauză foarte importantă a riscului cardiovascular este reprezentată de sindromul metabolic, a cărui principală trăsătură este obezitatea abdominală. Sindromul metabolic este definit de un set de caracteristici clinice, care includ: adipozitate abdominală sau viscerală crescută (măsurată prin circumferinţa taliei), dislipidemie aterogenică (scăderea colesterolului din lipoproteinele cu densitate mare – *high density lipoprotein* – HDL şi creşterea trigliceridelor şi a colesterolului din lipoproteinele cu densitate mică – *low density lipoprotein* – LDL), hipertensiune, scăderea toleranţei la glucoză şi hiperinsulinemie sau diabet zaharat. Printre cauzele procentului ridicat de pacienţi cu schizofrenie cu sindrom metabolic se numără: deficitele nutriţionale, stilul de viaţă inactiv, consumul ridicat de substanţe, efectele adverse ale tratamentului antipsihotic, în special ale unor antipsihotice atipice.

În concluzie, schizofrenia este o boală cronică, evoluţia fiind marcată de faze acute şi perioade de remisiune. Variaţia pe termen lung a simptomatologiei schizofreniei se situează între diferite grade de recuperare şi incapacitate totală. Prognosticul schizofreniei este, în ansamblu, mai sumbru decât al altor tulburări psihiatrice.

Tratament

Schizofrenia este o boală cronică, în care episoadele de recădere psihotică alternează cu perioadele de remisiune, perioade în care pacientul prezintă anumite deficite la diverse niveluri. Tratamentul acesteia necesită o abordare multiplă care să includă atât tratamentul medicamentos, cât şi intervenţii psiho-sociale. Principalele obiectivele ale tratamentului sunt:

- scăderea frecvenţei şi severităţii episoadelor de exacerbare psihotică;
- menţinerea unei perioade de remisiune de durată cât mai lungă;
- îmbunătăţirea capacităţii funcţionale şi calităţii vieţii acestor indivizi.

MANAGEMENTUL SCHIZOFRENIEI

Tratamentul fazei acute şi al recăderilor

Faza acută a schizofreniei este caracterizată în special de prezenţa simptomatologiei pozitive şi este însoţită de obicei de agitaţie psiho-motorie. Înainte de instituirea tratamentului antipsihotic, este necesar să se clarifice unele aspecte: medicaţia anterioară apariţiei acestui episod, dacă decompensarea a fost rezultatul unei noncomplianţe sau dacă s-a datorat lipsei de răspuns, evaluarea eventualelor

comorbidităţi somatice. Tratamentul trebuie instituit cât mai repede posibil. Dacă pacientul a răspuns în trecut la un anumit antipsihotic, acesta ar trebui reintrodus.

În cazul în care pacientul prezintă agitaţie psiho-motorie marcată sau refuză medicaţia orală, se recurge la tratamentul injectabil. Medicaţia orală, atunci când este acceptată, este la fel de eficientă ca şi formele injectabile intramuscular. Formele orodispersabile sau soluţiile orale constituie o alternativă pentru aceşti pacienţi. Pot fi luate măsuri de contenţionare atunci când este necesar, iar pacientul poate fi internat împotriva voinţei sale în conformitate cu Legea sănătăţii mintale, dacă el reprezintă un pericol pentru el însuşi sau pentru ceilalţi.

Principalul dezavantaj al formelor injectabile ale neurolepticelor clasice este reprezentat de riscul de a induce manifestări extrapiramidale, în special distonie acută.

Dintre neurolepticele atipice risperidona, aripiprazolul, olanzapina şi ziprasidona sunt disponibile la noi în ţară şi sub formă injectabilă (vezi capitolul „Psihofarmacologie").

Tratamentul primului episod psihotic

Pacienţii aflaţi la primul episod se pot prezenta cu un debut acut florid al simptomatologiei sau pot veni după o perioadă lungă de simptome prodromale. Cu cât tratamentul antipsihotic este iniţiat mai repede cu atât prognosticul pe termen lung este mai bun.

Este esenţial să se efectueze o evaluare completă înainte de începerea oricărui tratament. Alegerea antipsihoticului rămâne a clinicianului, însă trebuie să se ţină seama de particularităţile simptomatologiei pacientului, de comorbidităţi, de reacţiile adverse, precum şi de interacţiunile medicamentoase.

Conform recomandărilor recente, este de preferat să se înceapă cu un antipsihotic atipic, întrucât aceşti pacienţi sunt mai predispuşi la apariţia efectelor adverse ale neurolepticelor clasice. Pacienţii aflaţi la primul episod pot fi mult mai responsivi la tratament şi de obicei au nevoie de doze mai mici comparativ cu cei care au prezentat episoade psihotice anterioare, deşi uneori timpul de răspuns la tratament poate fi ceva mai mare.

Este foarte important ca pacientul să fie pregătit şi informat de către medic despre eventualele efecte adverse, care ar putea apărea. Nerecunoaşterea acestora şi deci neabordarea lor terapeutică poate conduce adesea la noncomplianţă din partea pacientului şi astfel la recădere.

După primul episod, tratamentul ar trebui continuat cel puţin un an de la remisiunea completă a simptomatologiei psihotice. Dacă se decide întreruperea tratamentului neuroleptic, aceasta ar trebui să se facă treptat, reducându-se doza cu 10% pe lună.

Tratamentul de întreţinere

Un tratament de întreţinere eficient trebuie să scadă frecvenţa şi severitatea episoadelor psihotice, să reducă morbiditatea şi mortalitatea şi să îmbunătăţească cât mai mult funcţionarea psiho-socială şi calitatea vieţii pacienţilor.

În ceea ce priveşte medicaţia, beneficiile acesteia trebuie puse în balanţă cu riscul efectelor secundare pe termen lung, atât pentru antipsihoticele convenţionale cât şi pentru cele atipice. Răspunsul la tratament rămâne în continuare o caracteristică individuală, fiind dificil de apreciat dacă un anumit pacient va răspunde sau nu la o anumită medicaţie.

Tratamentul de întreţinere trebuie prescris la cele mai mici doze posibile eficiente de antipsihotic, fiind necesar ca pacientul să fie reevaluat periodic. Atunci când există un istoric de noncompliantă la tratamentul oral sau când pacientul preferă, se poate institui medicaţie dépôt. În cazul în care se optează pentru tratamentului *dépôt* pe termen lung, în faza acută ar fi de preferat administrarea formei orale a aceluiaşi medicament, trecerea de la forma orală la cea *dépôt* urmând să se facă odată cu stabilizarea fazei acute.

Tratamentul antipsihotic reduce riscul de recădere al pacienţilor cu schizofrenie, studiile înregistrând o rată de recădere de până la 30% pe an. Fără tratament de întreţinere, 60-70% dintre aceştia recad în primul an şi aproape 90% în primii doi ani.

Pentru pacienţii care au avut cel puţin două episoade în ultimii cinci ani sau au avut multiple recăderi de-a lungul evoluţiei, se recomandă continuarea tratamentului neuroleptic pe termen nedefinit.

Rezistenţa la tratament

Cel putin o treime dintre pacienţii cu schizofrenie sunt consideraţi ca fiind refractari la tratament. Se va lua în consideraţie tratamentul cu clozapină dacă: pacienţii continuă să prezinte simptome pozitive, recăderi frecvente sau să fie agresivi după o perioadă adecvată de tratament cu cel puţin două antipsihotice sau dacă prezintă efecte adverse semnificative la cel puţin două antipsihotice din clase diferite.

O altă abordare a pacienţilor rezistenţi constă în augmentarea tratamentului antipsihotic, adăugând litiu, acid valproic, benzodiazepine sau un alt antipsihotic.

Terapia electroconvulsivantă (TEC) reprezintă o opţiune importantă pentru tratamentul schizofreniei refractare. Studiile în care TEC a fost asociată clozapinei au arătat că aproximativ 60% dintre pacienţi au avut răspunsuri favorabile.

Managementul optim al unui pacient cu schizofrenie necesită nu numai administrarea medicaţiei antipsihotice, dar şi educaţia şi consilierea pacientului şi familiei acestuia, precum şi programe intense de susţinere şi reintegrare socială.

INTERVENŢII PSIHOSOCIALE

Deşi intervenţiile farmacologice reprezintă baza tratamentului schizofreniei încă de la introducerea antipsihoticelor, răspunsul limitat la neuroleptice al unor pacienţi, incidenţa crescută a efectelor adverse şi complianţa redusă au determinat o abordare mai complexă a tratamentului acestor bolnavi, prin combinaţia diferitelor opţiuni psihoterapeutice, adaptate nevoilor pacienţilor şi familiilor acestora. Interacţiunea intervenţiilor farmacologică şi psihoterapeutică pare să fie mai mult decât aditivă, deoarece fiecare augmentează efectele celeilalte şi influenţează pozitiv prognosticul, în feluri diferite. În timp ce farmacoterapia se axează pe reducerea simptomelor, intervenţiile psiho-sociale oferă suport emoţional şi se adresează în special deficitelor asociate schizofreniei.

Intervenţiile descrise în acest subcapitol sunt compatibile nu numai între ele, dar şi cu tratamentul farmacologic. Deoarece schizofrenia este o tulburare complexă, care afectează practic toate ariile psihice şi deci funcţionarea în sens larg, tratamentul complet al bolii trebuie să acopere un spectru amplu de probleme. Au fost identificate patru domenii importante: clinic, de reabilitare, umanitar şi de sănătate publică. Domeniul clinic abordează psihopatologia şi problemele de tratament; domeniul de reabilitare se referă la funcţiile socială şi profesională; domeniul umanitar abordează calitatea vieţii şi obţinerea de către pacient a unei stări subiective de bine, iar domeniul sănătăţii publice îşi propune optimizarea şi adaptarea la nevoile pacientului, în ansamblul sănătăţii publice. Un element esenţial îl constituie stabilirea şi menţinerea unei alianţe nu numai cu pacientul, dar şi cu membrii familiei, precum şi cu alte persoane implicate în îngrijirea sa. Abordarea din mai multe unghiuri a tratamentului schizofreniei este asociată cu beneficii maxime pentru pacienţi, în special pentru cei cu un prognostic mai prost şi care utilizează cel mai mult serviciile de sănătate.

Până în anii '50 principiile de bază ale psihoterapiei schizofreniei erau cele psihodinamice, dar această abordare a început să fie folosită din ce în ce mai puţin, în special după anii '80, când au apărut studii care nu au putut dovedi eficienţa metodelor respective.

După introducerea medicaţiei antipsihotice, accentul a fost pus pe intervenţiile farmacologice. Totuşi, treptat şi satisfacţia faţă de tratamentul psihofarmacologic al schizofreniei s-a redus, mai ales că un procent mare de indivizi continuau să prezinte simptome psihotice pozitive în ciuda tratamentului antipsihotic. În plus, s-a descoperit că eficienţa medicaţiei este limitată în ceea ce priveşte ameliorarea simptomelor cognitive şi a deficitelor sociale. S-a demonstrat, de asemenea, că natura mediului familial în care se întorc pacienţii cu schizofrenie constituie un factor puternic de predicţie a recăderilor, la aproximativ 9 luni după externarea din spital. Studiile controlate, care au evaluat efectul intervenţiilor psihologice asupra ameliorării funcţionării, prin antrenarea abilităţilor sociale şi asupra scăderii ratei recăderilor, prin îmbunătăţirea atmosferei familiale, au condus la rezultate încurajatoare.

În acelaşi timp, beneficiul terapiei cognitive în depresie i-a determinat pe clinicieni şi cercetători să extindă tehnica la tratamentul schizofreniei. Beck, părintele terapiei cognitive, raportează aplicarea acestei metode în vederea explicării şi intervenţiei asupra simptomelor psihotice ale bolii. Ulterior, intervenţiile psihologice au început să se axeze din ce în ce mai mult pe modelele terapiei cognitiv-comportamentale, cu rezultate bune. Metodele cognitiv-comportamentale au fost aplicate şi în cazul depresiei asociate schizofreniei.

Diateza stres–vulnerabilitate

Diferitele abordări psihoterapeutice pot avea un efect pe termen lung asupra vulnerabilităţii individului, chiar şi după ce intervenţia a luat sfârşit. Intervenţiile psiho-sociale au la bază diferite teorii biologice, psihologice şi sociale. Dezvoltarea modelului diatezei stres–vulnerabilitate, elaborat de Zubin şi Spring, a facilitat integrarea teoretică şi practică a diferitelor metode terapeutice. Conform acestui model, tratamentul complex protejează un individ vulnerabil şi reduce şansele de recădere, precum şi severitatea şi durata episoadelor.

Alianţa terapeutică

În cazul schizofreniei, principalele provocări constau în: retragerea socială, problemele cognitive şi de procesare a informaţiei, impactul stigmatizării şi excluderii sociale. Condiţia obligatorie pentru a realiza o intervenţie psihologică eficientă este angajarea pacientului într-o relaţie terapeutică pozitivă. Angajarea într-o relaţie terapeutică în timpul fazei acute a schizofreniei este adesea dificilă şi necesită o mare flexibilitate în abordare precum şi temporizarea procesului psihoterapeutic. Odată obţinută o relaţie terapeutică pozitivă la fel de importantă este şi menţinerea ei, pentru perioade cât mai lungi de timp, atât cu pacientul, cât şi cu familia sa.

Obiectivele intervenţiilor psihologice

Obiectivele sunt reprezentate de: reducerea vulnerabilităţii pacientului, reducerea impactului evenimentelor şi situaţiilor stresante, creşterea complianţei, îmbunătăţirea abilităţilor de comunicare şi de adaptare (*coping*), acestea ducând la îmbunătăţirea calităţii vieţii, scăderea disconfortului şi a handicapului şi la minimizarea simptomelor. Intervenţiile familiale încearcă să optimizeze mediul familial în funcţie de nevoile speciale ale pacientului; antrenarea abilităţilor sociale îşi propune să dezvolte capacitatea de adaptare; terapiile cognitive individuale se axează pe îmbunătăţirea abilităţilor sociale şi ameliorarea capacităţii de procesare a informaţiei.

Mai multe tipuri de intervenţii psihoterapeutice şi-au demonstrat eficacitatea. Acestea sunt: managementul de caz, tratamentul asertiv în comunitate (*Assertive Community Treatment,* ACT), intervenţiile familiale, antrenarea abilităţilor sociale, psihoterapiile de orientare cognitiv-comportamentală şi programele de reabilitare vocaţională. Alte metode folosite, dar a căror utilitate nu este la fel de bine demonstrată sunt: remedierea cognitivă, terapia personală dezvoltată de Hogarty, terapia prin artă, psihoterapiile de grup, programele de intervenţie precoce şi prevenire a recăderilor, precum şi intervenţiile de orientare psihodinamică. Modalităţile de intervenţie vor fi adaptate nevoilor individului şi fiecare pacient trebuie să fie cel puţin educat în privinţa bolii sale. În plus, în funcţie de situaţie, pacientul poate să beneficieze de una sau mai multe dintre intervenţiile amintite.

Terapia cognitiv-comportamentală

Terapia cognitiv-comportamentală (TCC) a fost dezvoltată iniţial în anii '70 ai secolului trecut pentru tratarea depresiei de către Beck, iar de atunci a fost utilizată pentru multe alte afecţiuni.

Diferite caracteristici ale tehnicilor TCC au fost adaptate pentru a putea fi aplicate la pacienţii cu schizofrenie. Se pune, de exemplu, un accent mai mare pe dezvoltarea alianţei terapeutice. Relaţia terapeutică implică o atitudine neutră, de respect faţă de conţinutul delirant al gândirii pacientului, pentru a asigura sinceritatea şi cooperarea sa. TCC încearcă să modifice experienţele şi simptomele psihotice sau efectul exercitat de ele asupra gândirii, sentimentelor şi comportamentului pacientului, astfel încât să fie acceptabile pentru acesta.

Terapia cognitiv-comportamentală este o intervenţie care încurajează pacienţii să realizeze legături între gândurile, sentimentele şi acţiunile lor, în relaţie cu simptomele actuale sau trecute. Clienţii îşi reevaluează percepţiile, credinţele sau raţionamentele legate de simptomele-ţintă. Sunt promovate metode alternative de adaptare faţă de diferitele simptome, pentru reducerea stresului.

Abordarea tulburărilor psihotice prin TCC cuprinde două curente diferite, fiecare dintre ele cu baza lui teoretică. Aceste două curente sunt frecvent combinate în practică.

Prima abordare este inspirată de modelul stres–vulnerabilitate. Atenţia este îndreptată către simptome (de exemplu, halucinaţiile auditive) sau către sindrom (de exemplu episodul psihotic). Accentul se pune pe modul în care individul face faţă stresorilor şi precipitanţilor asociaţi apariţiei simptomelor.

Se consideră că disconfortul resimţit de pacient este legat de propriile metode de adaptare. Astfel, cei care posedă mai multe strategii de adaptare pot să facă faţă mai uşor acestui simptom. Metodele de adaptare au fost împărţite convenţional în: strategii afective (relaxare, somn etc.), strategii comportamentale (activitatea, consumul de substanţe etc.) şi cognitive (amuzamentul, negarea existenţei vocilor,

deplasarea atenţiei de la voci etc.). Pe de altă parte, anumite strategii nu sunt folositoare şi provoacă stres individului, care poate exacerba la rândul său simptomele. Acesta este ţinta abordării cunoscute ca Augmentarea Strategiilor de Adaptare (*Coping Strategy Enhancement*-CSE) prin care pacienţilor li se oferă o varietate de metode în vederea realizării controlului simptomelor, conform nevoilor pacientului. Astfel, unele strategii precum amuzamentul nu pot fi folosite dacă ele sunt văzute de individ ca exacerbând presupusa ameninţare. De asemenea, strategiile de adaptare în relaţie cu vocile sunt propuse în funcţie de convingerile sau chiar ideile delirante pe care pacienţii le au în legătură cu vocile lor. Propunerea unor strategii incompatibile cu aceste convingeri va fi, de obicei, respinsă de către pacienţi. Metoda CSE consideră individul ca fiind un agent activ şi îşi propune să reducă pericolul sau disconfortul determinat de simptomele psihotice, fără să vizeze conţinutul sau înţelesul pe care îl au simptomele pentru individ.

A doua componentă a terapiei cognitiv-comportamentale îşi are rădăcinile teoretice în terapia cognitivă. Se pune accentul pe similarităţile, din punctul de vedere al mecanismului care acţionează pentru menţinerea lor, dintre ideile normale (susţinute cu tenacitate) şi cele delirante. S-a arătat că atât ideile delirante, cât şi cele banale, orientează individul către recrutarea dovezilor care le susţin pe acestea şi totodată către adunarea argumentelor care contrazic ideile opuse. Acesta este fundamentul uneia dintre strategiile terapiei cognitive, care încurajează individul să cântărească dovezile ce contrazic ideea delirantă. Terapia cognitivă încearcă mai degrabă să compenseze tulburările de gândire ale pacienţilor psihotici, decât să corecteze anomaliile în prelucrarea informaţiei, anomalii care pot determina experienţa psihotică. Unele idei delirante sunt strâns legate de experienţele psihotice primare, cum sunt halucinaţiile. Anumite credinţe despre „puterea vocilor" pot fi considerate ca răspunsuri cvasi-raţionale faţă de experienţe anormale şi semnificaţia atribuită lor este cea care determină disconfortul şi comportamentul în legătură cu aceste voci. Acest principiu este preluat de abordarea cognitivistă, care se axează pe existenţa vocii ca suport al ideii delirante.

Pentru a putea răspunde heterogenităţii simptomelor pacienţilor psihotici, terapia cognitiv-comportamentală este adaptată nevoilor individuale. Numărul şedinţelor şi lungimea lor variază în funcţie de complexitatea şi severitatea problemelor prezentate şi de măsura în care pacienţii sunt dispuşi să se angajeze într-o relaţie terapeutică. Intervenţiile implică rar mai puţin de 10 şedinţe, iar de obicei durează între 20 şi 25 de şedinţe. Se recomandă şedinţe săptămânale timp de aproximativ 6 luni, urmate de şedinţe bilunare timp de 3 luni. Adesea se continuă cu şedinţe lunare, pentru o perioadă de încă 6 luni.

Majoritatea studiilor controlate au arătat că TCC este asociată cu o îmbunătăţire a severităţii simptomelor comparativ cu terapia suportivă şi cu tratamentul standard. Efectul este semnificativ şi din punct de vedere clinic, 50-60% dintre pacienţi obţinând rezultate bune. În plus, timpul necesar recuperării după un episod psihotic

acut se reduce cu 25-40%. Rezultatele au fost, în general, mai promiţătoare pentru ideile delirante decât pentru halucinaţii.

Există dovezi sugestive că măcar o parte, dacă nu toate efectele pozitive sunt datorate efectelor specifice ale TCC asupra cogniţiei. Pacienţii care prezintă o minimă conştiinţă a bolii (*insight*), au şanse mai mari să răspundă la terapia cognitiv-comportamentală. Pacienţii la primul episod psihotic par să beneficieze de TCC prin reducerea numărului de zile de spitalizare, prin creşterea complianţei şi reducerea mai marcată a simptomelor faţă de tratamentele clasice.

În prezent nu există dovezi suficiente pentru a recomanda o anumită metodă de terapie cognitiv-comportamentală pentru schizofrenie. Intervenţiile trebuie să fie adaptate nevoilor pacienţilor. În mod similar nu există date suficiente pentru a determina care subgrup de pacienţi cu schizofrenie beneficiază sau nu de pe urma intervenţiilor. Deşi un *insight* minim creşte şansele de reuşită ale TCC la pacienţii cu schizofrenie, nu este necesar ca pacientul să accepte diagnosticul de schizofrenie pentru a putea să beneficieze de tratament, deoarece TCC este focalizată mai mult pe simptom, decât pe diagnosticul propriu-zis.

Terapia cognitiv-comportamentală nu este recomandată când pacientul este mult prea paranoid, retras sau deteriorat cognitiv pentru a participa la tratament.

Această formă de terapie completează cu succes abordările biologice din tratamentul schizofreniei.

Terapia de susţinere şi terapia personală

Pacienţii cu schizofrenie au nevoie de susţinere şi de consiliere. Relaţia terapeutică este diferită de cea cu alte tipuri de pacienţi, stabilirea relaţiei fiind adesea mai dificilă.

Terapia de susţinere îşi propune să încurajeze, să crească încrederea pacientului în propriile forţe, să ofere sfaturi şi un mediu interpersonal stabil, empatic, predictibil, non-evaluativ şi tolerant. Este mai puţin sistematizată decât terapia cognitiv-comportamentală, dar se ocupă de asemenea de problemele impactului psihozei asupra vieţii şi funcţionării pacientului, de relaţiile pacientului cu familia şi cu prietenii, de cariera profesională şi gestionarea stresului.

O abordare particulară este reprezentată de *terapia personală* (TP), dezvoltată de către Hogarty, care poate fi considerată o abordare eclectică, având principalele elemente preluate din terapia cognitiv-comportamentală. Terapia personală a fost dezvoltată în urma studiilor axate în special pe prevenirea recăderilor psihotice în al doilea an de tratament. Ea aplică tehnici individualizate pentru pacient şi încearcă să obţină şi să menţină stabilitatea clinică. Scopul este reducerea stresului şi mai ales gestionarea corespunzătoare a disfuncţionalităţilor care precedă episoadele psihotice. TP se bazează pe principiul că recuperarea necesită timp şi

tratament individualizat. Şedinţele au loc săptămânal sau de două ori pe lună şi fiecare şedinţă durează de obicei 30-45 de minute. TP este formată din trei faze distincte, dar adaptate nivelului de recuperare clinică şi al reintegrării sociale. Pacienţii trec la faza următoare doar când sunt stabilizaţi şi au îndeplinit criteriile fazei anterioare. Fiecare fază durează de la câteva luni până la doi ani. Terapia personală începe cu angajarea terapeutică şi psihoeducaţie şi continuă cu gestionarea stresului, antrenarea abilităţilor sociale, învăţarea tehnicilor de relaxare şi gestionarea conflictului şi a criticii exagerate. Rezultatele acestei abordări au fost bune, observându-se o întârziere a recăderilor şi o rată scăzută de întrerupere a tratamentului. Acest efect a fost mai puternic în primul an de terapie. S-a observat un efect pozitiv asupra funcţionării sociale chiar şi după 18 luni de la intervenţie.

Psihoterapiile de orientare psihodinamică

Freud, părintele psihanalizei, nu a considerat că terapia psihodinamică ar fi potrivită pentru tratamentul psihozelor. Ulterior, viziunea asupra rolului psihanalizei în înţelegerea şi tratamentul psihozelor s-a schimbat, existând terapeuţi care au încercat să folosească tehnici modificate de orientare psihodinamică la pacienţii cu schizofrenie. Studiile moderne au arătat că terapiile de orientare psihodinamică nu sunt eficiente şi uneori pot determina chiar creşterea ratei recăderilor.

Intervenţiile familiale

Intervenţiile care presupun implicarea rudelor pacienţilor cu schizofrenie subliniază importanţa mediului în care boala se exprimă şi faptul că familia este prima linie de susţinere pentru majoritatea pacienţilor. Pacienţii care locuiesc cu familii în care există ostilitate, tendinţă exagerată la critică şi implicare emoţională excesivă, care alcătuiesc ceea ce este denumit şi emoţie exprimată (*expressed emotion,* EE), prezintă un risc crescut de recădere, chiar în condiţiile unei bune complianţe la tratamentul farmacologic. Reducerea stresului familial şi abordarea terapeutică prin implicarea pacientului, familiei şi a echipei multidisciplinare, reprezintă obiective importante în toate stadiile bolii.

Intervenţiile familiale includ psihoeducaţia şi suportul psihologic, care ajută membrii familiei să înţeleagă evoluţia bolii şi să dezvolte modalităţi de reacţie adecvate nevoilor pacientului. Astfel, atât pacientul cât şi rudele vor putea face faţă mai bine provocărilor bolii.

Intervenţiile familiale se bazează pe faptul că evoluţia schizofreniei este influenţată de o varietate de factori psiho-sociali, conform modelului stres-vulnerabilitate. Încercările de modificare pozitivă a climatului emoţional al familiei, au o

influenţă pozitivă asupra evoluţiei bolii. Familia poate fi un aliat important în reabilitarea pacientului, iar formarea unei relaţii terapeutice cu membrii familiilor este esenţială. Terapiile familiale sunt complementare şi nu alternative ale tratamentului medicamentos.

Majoritatea studiilor care au evaluat intervenţiile familiale de lungă durată, de la 9 luni până la 2 ani, au evidenţiat reducerea semnificativă a ratei recăderilor psihotice la 9 luni şi respectiv la un an faţă de lotul de control. Ratele de recădere în cazul pacienţilor ale căror familii au beneficiat de intervenţii familiale au variat între 6% şi 19%, faţă de intervenţiile standard, cu recăderi de 44%, respectiv 35%. S-a remarcat, de asemenea, o scădere a numărului de spitalizări. Menţinerea efectului intervenţiilor familiale impune un contact permanent cu membrii familiei. Intervenţiile mai scurte de 9 luni au efect minim şi deci inferior programelor care durează 9 luni sau mai mult.

Terapiile familiale îmbunătăţesc funcţionarea pacienţilor cu schizofrenie, însă rămâne de demonstrat dacă acest efect este determinat, indirect, de reducerea ratei recăderilor sau este rezultatul direct al intervenţiilor familiale.

Terapia familială are un impact important şi asupra disconfortului resimţit de membrii familiei. După primele 9 luni de tratament, rudele care au fost implicate în intervenţia familială au prezentat scoruri mult mai bune la o evaluare globală a poverii resimţite şi erau mult mai puţin stresate de tulburările de comportament ale pacientului şi de performanţa sa socială scăzută, comparativ cu rudele-control.

Şedinţele se pot desfăşura cu o singură familie sau în grupuri cu mai multe familii, demonstrându-se o protecţie mai bună faţă de recăderi în cea de-a doua variantă.

Terapiile familiale desfăşurate în cadrul spitalului s-au dovedit a fi la fel de eficiente ca şi intervenţiile similare realizate în mediul familial, la domiciliul pacientului. S-a constatat că este mai eficient ca pacientul să fie prezent la şedinţele cu familia. Diferitele forme de terapie familială au eficienţă similară.

Problema cea mai importantă rămâne angajarea şi motivarea familiei în astfel de intervenţii. Faza acută, de criză, ar putea fi cel mai potrivit moment pentru abordarea familiei în vederea intervenţiilor de acest tip. Atunci când pacientul este foarte bolnav, membrii familiei sunt mai motivaţi să caute ajutor, să pună întrebări şi să caute răspunsuri pentru a se informa, a se asigura şi a fi ghidaţi. Psihiatrul trebuie să rămână flexibil în alegerea tipului de intervenţie familială, preferinţele pacientului şi cele ale familiei jucând un rol foarte important.

Educaţia familială în sine nu reduce rata recăderilor, dar oferă un mediu potrivit pentru angajare, informare, reducerea disconfortului imediat şi creşterea optimismului. Intervenţiile familiale amână recăderile psihotice şi spitalizările dacă au o durată suficientă, în general de minimum 9 luni. Efectele benefice ale intervenţiilor familiale în întârzierea recăderilor sunt mai evidente în cazul familiilor cu emoţie exprimată mai ridicată.

Antrenarea abilităţilor sociale

Pacienţii cu schizofrenie prezintă simptome pozitive, care răspund în mare măsură la tratamentul farmacologic şi simptome negative, printre care contactul vizual deficitar, expresiile faciale bizare, lipsa spontaneităţii în conversaţie, lipsa capacităţii de apreciere corectă a expresiilor celorlalţi. Acestea din urmă reprezintă ţinta metodei de antrenare a abilităţilor sociale (*social skills training*).

Abilităţile sociale permit individului să încerce să-şi soluţioneze problemele, să se angajeze în relaţii interpersonale, să poată recurge la susţinerea celor din jur şi să aibă o activitate. Antrenarea abilităţilor sociale îşi propune să îmbunătăţească funcţionarea pacienţilor prin învăţarea comportamentelor necesare în societate. Ea foloseşte tehnicile comportamentale şi ale psihoeducaţiei, astfel încât pacienţii să poată achiziţiona abilităţile şi instrumentele sociale necesare obţinerii unei relaţionări interpersonale bune, a unei autoîngrijiri satisfăcătoare şi a unor metode de adaptare în comunitate.

Funcţionarea socială este influenţată de calitatea acestor abilităţi, independent de severitatea simptomelor psihotice. Cercetările au subliniat importanţa nivelului de adaptare socială premorbidă ca predictor al prognosticului schizofreniei, sugerând că ameliorarea funcţionării poate să fie însoţită de îmbunătăţirea acestuia. Mai mult, modelul stres-vulnerabilitate sugerează că achiziţionarea abilităţilor adecvate pentru adaptarea la mediul social va reduce stresul suplimentar determinat de lipsa acestora şi deci va reduce riscul recăderilor psihotice.

Antrenarea este o metodă înalt structurată şi implică repetarea sistematică a comportamentelor specifice ce sunt necesare pentru realizarea unor bune interacţiuni sociale. Antrenarea abilităţilor sociale include instructajul privind administrarea tratamentului, identificarea efectelor adverse, a semnelor care pot anunţa recăderea, negocierea îngrijirii medicale şi psihiatrice, interviul pentru slujbă, antrenarea abilităţii de a conversa, legarea unor prietenii, gestionarea abuzului de substanţe. Antrenarea poate viza, de asemenea, contactul vizual, tonalitatea şi intensitatea vocii. Se recurge la jocul de rol, modelarea după exemplul oferit de psihoterapeut (demonstrarea), utilizarea de casete video cu exemplificarea unor comportamente specifice, efectuarea temelor pentru acasă, prin care este exersată o anumită abilitate direct în comunitate. Tehnicile se practică în mod repetat, până când sunt îndeplinite criteriile pentru trecerea la nivelul următor.

Antrenarea aptitudinilor sociale poate fi realizată în mod individual, dar se recomandă să fie efectuată în grupuri mici de până la opt pacienţi, nu doar din motive de cost, dar şi pentru ca pacienţii să poată învăţa unii de la alţii. Grupurile mai mari, de peste 10 pacienţi, nu sunt la fel de eficiente, deoarece aceştia nu au posibilitatea de a repeta. Grupurile pot include şi membrii familiei. Pacienţii pentru care se recomandă această tehnică, sunt cei cu deficite moderate până la severe ale funcţionării sociale.

Majoritatea studiilor clinice susţin eficacitatea metodei de învăţare a aptitudinilor sociale. Efectele pozitive se păstrează la evaluările efectuate după un an. Efectele profilactice se pierd totuşi după o perioadă de doi ani de la intervenţia iniţială.

Reabilitarea vocaţională

Unii dintre pacienţii cu schizofrenie pot munci, în ciuda afecţiunii lor, iar unii dintre ei pot prezenta abilităţi semnificative în anumite domenii. Totuşi, având în vedere funcţionalitatea redusă, integrarea socială deficitară şi costurile mari necesare îngrijirii pacienţilor cu schizofrenie, reabilitarea vocaţională (*vocational rehabilitation*) este foarte importantă, deşi în majoritatea cazurilor este o componentă subapreciată a planului terapeutic. Doar aproximativ 20% dintre pacienţii cu schizofrenie reuşesc să obţină o slujbă, de cele mai multe ori majoritatea sunt locuri de muncă protejate sau prost plătite. Locurile de muncă protejate oferă un mediu în care activitatea şi cerinţele sociale sunt gestionabile şi sunt acceptabile din punctul de vedere al vulnerabilităţii pacientului. Pacienţii cu schizofrenie prezintă dificultăţi semnificative de a-şi păstra aceste slujbe.

Programele de reabilitare vocaţională au o influenţă pozitivă asupra activităţilor legate de muncă, precum şi asupra unor elemente clinice: aderenţa la tratament, ameliorarea simptomatologiei, reducerea riscului de recădere.

Pe termen lung, obiectivul constă în angajarea pacientului într-o slujbă competitivă în societate. Ratele recăderilor rămân mari printre pacienţii cu schizofrenie şi din păcate doar cei cu simptome minime pot gestiona fără recăderi stresul unei slujbe normale.

Alte metode ca ergoterapia şi terapia ocupaţională sunt utile în vederea reeducării profesionale. Scopurile acestor abordări sunt însă multiple. Ele nu se limitează la munca propriu-zisă, ci îşi propun să contribuie la structurarea unui program zilnic şi la stimularea încrederii în propriile forţe, la pacienţii cu schizofrenie. Ergoterapia se desfăşoară în ateliere cu profil specific: grădinărit, croitorie, tâmplărie etc. Ea se poate practica în cadrul spitalului, dar este de preferat ca aceste ateliere să fie plasate în comunitate. Ergoterapia pregăteşte pacientul pentru abordări mai complexe. Ergoterapia şi, în special, terapia ocupaţională promovează creşterea autonomiei, socializarea, dezvoltarea unor abilităţi specifice şi determină, astfel, creşterea şanselor ca pacientul să răspundă adecvat în situaţii sociale concrete, pe baza experienţelor acumulate.

Toate aceste abordări folosesc deci activitatea, pentru a ajuta clienţii în achiziţionarea unor noi abilităţi, îndeplinirea sarcinilor cotidiene, găsirea unui loc de muncă în societate, promovând astfel sănătatea şi crescând calitatea vieţii.

Remedierea cognitivă

Remedierea cognitivă (*cognitive remediation*) este centrată pe deficitele cognitive din schizofrenie, care sunt asociate cu scăderea funcţionalităţii pacienţilor respectivi. Tehnicile specifice acestei intervenţii au fost folosite şi în cazul altor populaţii de pacienţi, ca de exemplu cei cu traumatisme cerebrale. De obicei tratamentul durează între 1 şi 6 luni, cu mai multe şedinţe pe săptămână. Deficitele cognitive ţintite sunt: deficitele de atenţie spontană şi voluntară, problemele de memorie, tulburările planificării şi ale luării deciziilor. Ameliorarea acestor deficite creşte şansele pacienţilor de a beneficia de alte abordări terapeutice. Este ameliorată funcţionarea în general şi cea socială în mod particular. Pacienţii sunt ghidaţi cu ajutorul computerului sau cu alte tipuri de teste. Astfel de programe asistate pe calculator pot îmbunătăţi performanţa pacienţilor la testele neuro-psihologice, deşi rezultatele nu sunt durabile şi nici generalizate. S-a constatat o creştere a eficienţei remedierii cognitive pe deficitele ţintite, atunci când este asociată cu terapia ocupaţională. Remedierea cognitivă nu este deocamdată o metodă recomandată frecvent.

Terapiile de grup

Rezultatele terapiilor de grup în schizofrenie sunt relativ modeste în ceea ce priveşte îmbunătăţirea adaptării sociale şi a metodelor de adaptare.

În general, grupurile sunt formate din 6-8 pacienţi. Sunt excluşi cei care prezintă halucinaţii sau idei delirante severe, precum şi cei dezorganizaţi sau cu un control redus al impulsurilor. Sunt selectaţi pacienţii cu o testare a realităţii destul de bună şi care sunt relativ compensaţi şi echilibraţi.

Pot fi folosite o varietate de abordări: de susţinere, de orientare psihodinamică sau comportamentalistă, psihoeducaţie, antrenarea abilităţilor sociale. Grupurile de susţinere ajută pacienţii să facă faţă mai uşor simptomelor lor, să înveţe să relaţioneze într-un mediu sigur, controlat şi să se angajeze într-o relaţie bună cu membrii echipei.

În afara îmbunătăţirii metodelor de adaptare, grupurile săptămânale pot constitui metode eficiente de monitorizare a pacienţilor în privinţa apariţiei simptomelor prodromale. Terapiile de grup sunt de asemenea, eficiente în reducerea izolării sociale şi în ameliorarea testării realităţii.

Programe recreative de reabilitare

Programele recreative de reabilitare includ reabilitarea cu ajutorul sportului, terapia prin artă, meloterapia, ritmoterapia.

Terapia prin artă poate fi utilă unora dintre pacienţii cu schizofrenie, care se pot folosi de această intervenţie ca o modalitate de canalizare a imaginaţiei. Obiectivul principal constă în facilitarea comunicării şi dezvoltarea personală prin folosirea materialelor artistice într-un mediu sigur şi tolerant. Poate fi folosită atât în intervenţii individuale, cât şi în intervenţii de grup, în spital sau în afara sa. Iniţial a fost dezvoltată în special pentru folosirea în unităţi spitaliceşti şi mai ales pentru pacienţii care nu pot beneficia, din motive variate, de intervenţiile verbale. Pentru aceşti pacienţi poate fi un mod de comunicare, iar pentru clinician, o metodă de evaluare diagnostică şi terapeutică. Chiar dacă operele rezultate prezintă sau nu valoare artistică, dacă sunt sau nu comercializate, efectul asupra încrederii în sine poate fi foarte important. Terapiile prin artă reduc în special simptomele negative ale schizofreniei, adică acelea care răspund mai puţin la tratamentul farmacologic.

Programe de intervenţie precoce şi de prevenire a recăderilor

Programele specifice de psihoeducaţie adresate pacienţilor şi familiilor acestora, referitoare la simptomele prodromale, precum şi la modalităţile de intervenţie precoce, pot fi utile în reducerea ratei recăderilor şi prevenirea spitalizărilor. Simptomele prodromale care pot anunţa recăderea includ: tensiunea interioară, iritabilitatea, irascibilitatea, anxietatea, disforia, tulburările de somn, problemele de atenţie şi de memorie, precum şi simptomele psihotice atenuate. Se pot observa modificări subtile ale comportamentului individului, precum comportamentul bizar, retragerea socială, agresivitatea verbală sau chiar fizică. Intervenţia precoce poate preveni dezvoltarea simptomelor psihotice floride, întârzierea sau măcar reducerea severităţii simptomelor episodului declanşat.

Managementul de caz

Una dintre dificultăţile abordării psiho-sociale a pacienţilor cu schizofrenie este legată de faptul că mulţi dintre ei nu rămân integraţi în serviciile de sănătate şi pierd accesul la tratament. *Managementul de caz* include numeroase modele, dar în esenţă are drept scop coordonarea serviciilor destinate pacientului în comunitate şi deci rezolvarea problemelor menţionate. Astfel se ameliorează prognosticul bolii, se îmbunătăţeşte calitatea vieţii şi funcţionarea socială, fiind redus, de asemenea, numărul zilelor de spitalizare. În acest tip de abordare, un manager de caz (asistent social, medic psihiatru) este responsabil de un anumit număr de pacienţi. El evaluează şi apreciază care dintre nevoile pacientului sunt prioritare, dezvoltă un plan de îngrijire şi se asigură că serviciile de sănătate sunt folosite în mod corespunzător. Managerul de caz reprezintă principalul contact al pacientului cu sistemul de

sănătate mentală, realizează legătura pacientului şi familiei sale cu diferitele structuri implicate şi prin aceasta asigură continuitatea şi coordonarea îngrijirii. Programele de management de caz sunt flexibile şi adaptate nevoilor individuale. Managementul de caz se axează pe rolul major al unui individ, respectiv managerul de caz, şi pe relaţia dintre acesta şi client, fiind astfel o abordare mai ţintită.

Au fost elaborate modele de intervenţie, care au o arie mai mare de acoperire şi oferă o gamă mai largă de servicii, cel mai cunoscut fiind *Tratamentul asertiv în comunitate* (*Assertive Community Treatment*, ACT). ACT pune accentul pe rolul echipei terapeutice multidisciplinare în intervenţiile terapeutice, de reabilitare şi de susţinere a pacienţilor cu schizofrenie. Modelul de tip ACT a fost dezvoltat de Stein şi Test, în Statele Unite. El a fost preluat şi modificat pentru situaţii diferite, nu doar în Statele Unite, ci şi în numeroase alte ţări. Una dintre variantele cele mai aplicate o constituie *Intervenţia asertivă* (Assertive outreach, AO).

Abordările de tip ACT şi respectiv management de caz, reprezintă variante ale organizării şi asigurării serviciilor destinate pacienţilor cu schizofrenie, la nivelul comunităţii. ACT este o intervenţie mai directă şi intensivă, care oferă pe cât posibil toate tipurile de servicii (tratament, reabilitare, susţinere) necesare pacienţilor, pe când managementul de caz asigură un număr mai restrâns de servicii, într-un mod direct, cu o intensitate mai redusă. S-a arătat că ACT reduce semnificativ frecvenţa şi durata internărilor, rezultate observate într-o oarecare măsură şi la evaluarea managementului de caz.

Candidaţii pentru aceste abordări complexe de tip ACT, sunt marii consumatori ai serviciilor de sănătate, adică cei care folosesc cel mai mult sistemele de urgenţă medicală şi cei cu cele mai multe spitalizări. Ei sunt preluaţi de o echipă multidisciplinară, compusă din managerul de caz, care este un asistent social sau un psiholog, alături de medicul psihiatru, o asistentă de psihiatrie, un medic generalist şi alt personal specializat. Echipa lucrează 24 ore pe zi, 7 zile pe săptămână, iar majoritatea tratamentelor sunt administrate pacienţilor acasă. Membrii echipei asistă pacienţii cu treburile de zi cu zi. În plus, pacienţii sunt sprijiniţi constant la şcoală sau în găsirea unui loc de muncă. De asemenea, ei sunt ghidaţi cu privire la folosirea constructivă a timpului liber şi în privinţa abilităţilor sociale. Se oferă susţinere şi consiliere celor apropiaţi pacientului (familie, prieteni). Intervenţia ACT are aceleaşi obiective ca şi managementul de caz, dar strategia este mai incisivă, adresată unei populaţii selectate, care utilizează cel mai mult serviciile de sănătate. Această abordare reduce timpul petrecut de către pacient în spital.

Elementul-cheie al ACT şi AO este îmbunătăţirea abilităţilor pacienţilor de a se adapta vieţii în comunitate, mai degrabă decât axarea pe psihopatologie. Se subliniază importanţa complianţei la tratament, precum şi accesul rapid la psihiatru. Este recomandat ca echipa terapeutică să nu se ocupe de mai mult de 12 pacienţi în acelaşi timp.

Aceste modalităţi de abordare a pacientului psihiatric şi-au dovedit eficienţa în studii controlate şi constituie elemente de bază ale psihiatriei comunitare.

Psihiatria comunitară

Pacienţii cu schizofrenie au nevoie de un sistem întreg de asistenţă medicală şi socială în perioadele stabile ale bolii. Astfel, scopul acestor structuri este de a preveni şi reduce numărul spitalizărilor, promovând tratamentul în comunitate, precum şi îmbunătăţirea prognosticului din punct de vedere clinic, social şi ocupaţional. Psihiatria comunitară îşi propune ca spitalizarea cu timp complet să aibă o durată cât mai scurtă sau să fie înlocuită cu abordări alternative. Spitalizările lungi sunt costisitoare şi produc dependenţă de marile unităţi de psihiatrie.

Printre abordările care şi-au demonstrat eficienţa se numără programele de reabilitare vocaţională, cele de management de caz şi intervenţiile de tip ACT, programe esenţiale ale psihiatriei comunitare, după cum s-a subliniat deja.

Spitalul de zi pentru pacienţii acuţi face parte dintre structurile psihiatriei comunitare. Pacienţii sunt prezenţi în cursul zilei, iar noaptea o petrec acasă sau în locuinţe protejate. Utilizarea acestei structuri duce la scăderea numărului de zile de spitalizare, deşi nu pare să aibă un impact semnificativ asupra poverii resimţite de familie şi nici asupra duratei de recuperare.

Spitalele de zi pentru pacienţii cronici au apărut tot ca o alternativă la spitalele clasice, cu scopul de a reduce numărul zilelor de spitalizare, de a îmbunătăţi prognosticul şi de a promova angajamentul pacienţilor în terapie. Ele reprezintă centre în care pacienţii sunt primiţi şi trataţi pe parcursul zilei, iar noaptea o petrec acasă.

Există numeroase alte structuri în cadrul psihiatriei comunitare, care reprezintă alternative ale spitalizării clasice, precum: spitalele de noapte, locuinţele protejate, centrele de zi.

În România, Legea sănătăţii mintale nr. 487 din 2002, prin Normele de aplicare din 2006, prevede următoarele structuri pentru asistenţa comunitară: centrul de sănătate mintală; cabinetul psihiatric, cabinetul de evaluare, terapie şi consiliere psihologică, de psihoterapie şi de logopedie; centrul de intervenţie în criză; servicii de îngrijire la domiciliu; staţionarul de zi; centre de recuperare şi reintegrare socială; ateliere şi locuinţe protejate; centrul de consultanţă privind violenţa în familie. Aceste structuri asigură servicii specializate de sănătate mintală, recurgând la metodele explicate anterior: intervenţii terapii individuale, de grup sau familiale de diferite orientări.

Medicul psihiatru trebuie să lucreze în colaborare cu alţi specialişti, cu medicul de familie, cu personalul din cadrul serviciilor de asistenţă socială şi în primul rând cu asistentul medical care efectuează vizitele periodice. Tipul de comunitate locativă în care poate fi plasat un pacient depinde de simptomatologie, de motivaţia personală, de dorinţa de colaborare şi de gradul deficitului psiho-social.

Prognosticul şi calitatea vieţii pacientului depind nu doar de abilitatea profesională a medicului de a adopta şi reevalua periodic un tratament psiho-farmacologic, ci şi de modalităţile de aplicare şi gestionare a intervenţiilor psiho-sociale.

În concluzie, principalele tipuri de intervenţii psiho-sociale care şi-au dovedit eficacitatea în ameliorarea simptomatologiei, a adaptării sociale şi scăderea riscului de reinternare sunt: managementul de caz şi tratamentul asertiv în comunitate (*Assertive Community Treatment*, ACT), terapiile familiale, psihoterapiile de orientare cognitiv-comportamentală, antrenarea abilităţilor sociale, programele de reabilitare vocaţională.

Totuşi, fiecare abordare îşi are locul său, iar scopul final al tuturor intervenţiilor descrise este promovarea unei vieţi independente şi cât mai apropiate de normal, pentru pacienţii cu schizofrenie.

Bibliografie

Abi-Dragham A., Jaskiw G., Suddath R.L et al. – Evidence against progresion of in vivo anatomical abnormalities in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1991; 5:210.

*** American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27:596–601.

*** American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed. a IV-a revizuită (DSM IV-TR). Washington, DC, APA, 2000.

Crow T.J. – The molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process. *B M J.* 1980; 280:66-68.

Crow T.J., Ball J, Bloom SR et al. – Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1989; 46:1145–1150.

*** Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285, 2486-2497.

Frith C.D. – La schizophrénie comme trouble de la conscience de soi. În: *Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie*, Presses Universitaires de France, Paris, 1996.

Grace A.A. - Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscie*, 1991; 41:1-24.

Häfner H., Maurer K., Loffler W., Riecher-Rossler A. – The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry.* 1993, 162:80–86.

Hogarty G.E., Kornblith S.J., Greenwald D. et al. - Three-year trials of Personal Therapy among schizophrenic patients living with or independent of family. I: Description of study and effects on relapse rates. *Amer. J. Psychiatry.* 1997, 154, 1504-1513.

Jablensky A., Sartorius N., Emberg G. et al. - Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization Ten-Country Study. *Psychol. Med. Suppl.* 1992; 20:1-97.

Keith S.J., Regier D.A., Rae D.S. – Schizophrenic disorders În: Robins L.N., Regier D.A. (eds.) *Psychiatric Disorders in America. The epidemiologic catchment Area Study.*, The Free Press, New York ,1991.

Liddle P.F., Friston K.J., Frith C.D. et al. – Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Brit J. Psychiatry.*, 1992;160:179-186.

McGlashan T.H., Hoffman R.E.- Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2000; 57:637-648.

Minzenberg M.J., Yoon J.H., Carter C.S. – Schizophrenia. În: Hales R.E., Yudofsky S.C., Gabbard G.O. (eds.) - *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry*, ed. a V-a, American Psychiatric Publishing, Arlington, 2008.

*** Monitorul Oficial, nr. 373 din 2 mai 2006, Ordin nr. 372 din 10 aprilie 2006 privind Normele de aplicare a Legii sănătăţii mintale şi a protecţiei persoanelor cu tulburări psihice nr. 487/2002, cu modificările ulterioare, emitent: Ministerul Sănătăţii.

Nuechterlein K.H., Dawson M.E. – A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr. Bull.* 1984; 10:300-312.

Olin S.S., Mednick S.A. – Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations premorbidly. *Schizophr Bull.* 1996; 22:223-240.

Patel J.K. – Schizophrenia and others psychoses. În : Tasman A., Kay J., Leiberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.) – *Psychiatry* ed. a III-a, Chichester John Wiley and Sons Ltd, vol. I, 2008.

Sadock B.J., Sadock VA. – Schizophrenia. În: Sadock BJ., Sadock VA., Grebb JA., Pataki CS., Sussman N. (eds.). *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioral sciences/clinical psychiatry*, ed. a X-a, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007.

Stahl S.M. – Psychose et schizophrénie În: Stahl S.M. (ed.). *Psychopharmacologie essentielle.* Medicine-Sciences, Flammarion, Paris, 2002.

Stein L.I., Test M.A. – Alternative mental hospital treatment: I. Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Arch Gen Psychiatry.* 1980; 37:392-397.

Weinberger D.R. – Schizophrenia as a Neurodevelopmental Disorder, În: Hirsch S.R., Weinberger D.R. (eds). *Schizophrenia,* Blackwell Science, Cambridge,1995.

Woods B.T. – Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenic mechanism. *Amer. J. Psychiatry*, 1998; 155:1 661–1 670.

*** World Health Organisation – *Report of the International Pilot Study of Schizophrenia*, WHO, vol. I, Geneva 1973.

*** World Health Organisation – *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders : Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines,* WHO, Geneva, 1992.

*** World Health Organisation – *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Diagnostic Criteria for Research,* WHO, Geneva,1993.

Zubin J., Spring B. – Vulnerability: a new view of schizophrenia. *J. Abnor. Psychology.*, 1977; 86:103-126.

Alte tulburări psihotice

D. Prelipceanu

TULBURAREA SCHIZO-AFECTIVĂ

DSM IV TR defineşte tulburarea ca o „perioadă neîntreruptă de boală în timpul căreia se succedă fie o perioadă de depresie majoră, fie de episod maniacal, sau mixt concomitent cu simptome care îndeplinesc criteriul A pentru schizofrenie. Cel puţin 2 săptămâni din acelaşi episod de boală delirul şi halucinaţiile trebuie să apară în absenţa simptomelor afective proeminente, iar simptomele afective să fie prezente pentru o durată substanţială (15-30%) din durata totală a bolii.

ICD 10 o defineşte ca o tulburare afectivă moderată / severă, care prezintă cel puţin pe o parte din durată simptome psihotice similare celor din schizofrenie, între simptomele afective şi psihotice fiind un echilibru ca număr, durată, severitate.

Epidemiologie

Dificultatea diagnosticului a limitat datele de epidemiologie în populaţia generală. Un studiu finlandez dă o cifră de prevalenţă *lifetime*, utilizând criteriile DSM IV-TR, de 0,32% în populaţia generală din acea ţară.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv este extrem de dificil pentru că fluctuaţiile de dispoziţie fac dificilă aprecierea proporţiei simptomelor afective în contextul unui episod. Uneori diagnosticul este un compromis între diagnosticul de schizofrenie şi cel de tulburare afectivă, când amestecul simptomelor seriei psihotice *vs* afective nu este edificator.

Etiologie

Etiologia pare să fie influenţată de factorii genetici: rudele probanzilor cu tulburare schizo-afectivă au rate crescute de boală afectivă mai mari decât cele ale probanzilor cu schizofrenie şi rate mai mari de schizofrenie decât rudele probanzilor cu tulburări afective. Gena DISC1 de pe cromozomul 1q42 s-ar putea să fie implicată în tulburarea schizo-afectivă, schizofrenie şi tulburarea bipolară.

Evoluţie, prognostic

Prognosticul este ceva mai bun ca al schizofreniei. Deficitul cognitiv şi funcţionarea socio-profesională sunt mai proaste ca în tulburarea bipolară. Studiile au arătat o evoluţie neuniformă şi mai puţin stabilă decât în schizofrenie sau tulburarea bipolară, astfel încât evoluţia şi prognosticul fluctuează odată cu fluctuaţiile de diagnostic.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu boli metabolice, neurologice, endocrine, infecţioase, abuz de substanţe (alcool, canabis – sindromul amotivaţional, cocaina) în care pot apărea episoade psihotice şi afective.

Tratament

Tratamentul combină antipsihoticele, antidepresivele, timostabilizatoarele. Antipsihoticele atipice sunt medicaţiile de elecţie datorită spectrului lor larg, antipsihotic şi timostabilizator. Antidepresivele (ISRS, atunci când nu sunt eficiente triciclicele) sunt recomandate doar în prezenţa episoadelor depresive constituite, dublate de timostabilizatoare / antipsihotice atipice. Dacă depresia persistă sau există risc de suicid se recomandă TEC.

TULBURAREA DELIRANTĂ (PARANOIA) ŞI TULBURAREA PSIHOTICĂ INDUSĂ (FOLIE À DEUX)

Definiţie. Istoric şi evoluţia conceptului

Prototipul tulburării delirante este reprezentat de conceptul clasic de *paranoia* (Kahlbaum, 1863). Kahlbaum considera paranoia o entitate de sine stătătoare, caracterizată prin persistenţa delirului de-a lungul întregii durate a bolii şi limitarea

tulburărilor la sfera „intelectului". Kraepelin (1899) a precizat cadrul nosologic al bolii, pe baza celor 19 cazuri examinate de el. Pentru Kraepelin paranoia se caracteriza printr-un sistem delirant fix, persistent, durabil, care evolua constant, fără halucinaţii, cu păstrarea claritătii gândirii şi acţiunii şi fără deteriorarea personalităţii. Temele delirante erau persecutorii, de gelozie, de grandoare şi – mai rar – hipocondriace. Kraepelin descrie mai târziu *parafrenia* ca o altă formă de *delir cronic sistematizat,* alături de paranoia, fără să sesizeze totuşi o caracteristică a acestor cazuri, şi anume debutul tardiv. Din cele 78 de cazuri de parafrenie descrise de Kraepelin, elevul său K. Mayer constată că 30 au evoluat ca schizofrenii după circa 15-20 de ani de *follow-up,* ceea ce îl face, împreuna cu alţi autori, să considere parafrenia ca pe o posibilă forma evolutivă a schizofreniei paranoide. O serie de autori francezi din epocă sau de mai târziu, printre care şi J. Delay, includ aceste două forme în cadrul *psihozelor halucinatorii cronice.* Odată cu apariţia ediţiei a III-a a DSM *tulburările schizofrenice* sunt delimitate de *tulburarea paranoidă (delirantă)* în cadrul căreia este inclusă paranoia, definită ca o „tulburare persistentă, nonbizară care nu este datorată nici unei alte tulburări mintale, ca schizofrenia, tulburarea schizofreniformă sau tulburarea de dispoziţie". Diagnosticul de tulburare delirantă este posibil doar când „nu se poate stabili că un factor organic a iniţiat şi menţinut tulburarea" (p.199). Cariera termenului de parafrenie ia sfârşit odată cu criteriile promovate de ediţia a III-a şi cele următoare ale DSM, chiar dacă în Europa şi – arareori în lucrări din SUA se mai întâlneşte sporadic termenul de „parafrenie tardivă" sau, aşa cum susţine Manschreck (2000), diagnosticul pus ca atare cazurilor de psihoză paranoidă tardivă, lipsite în evoluţie de deteriorare demenţială, stare confuzională şi tulburare de dispoziţie. Odată cu acceptarea de către DSM-IV a vârstei tardive de debut în schizofrenie, chiar după vârsta de 60 de ani, aceste cazuri nu pot fi considerate decât schizofrenii. Diagnosticul de paranoia rămâne cu o validitate incertă (Kendler, 1980).

În a patra şi a opta din ediţiile tratatului său, E. Kraepelin descria paranoia ca pe a treia psihoză, după *dementia praecox* şi psihoza maniaco-depresivă, iar în a şasea ediţie vorbea de *paranoia vârstnicului* (parafrenia de mai târziu, dispărută odată cu DSM III). Paranoia şi parafrenia constituiau delirurile cronice sistematizate, constituind un sistem delirant neschimbat în timp, cu „claritate şi ordine în gândire, cu prezervarea voinţei şi acţiunii", cum le definea Kraepelin. DSM III R si DSM IV TR au menţinut criteriile descriptive kraepeliniene, inclusiv caracterul non-bizar al delirului şi lipsa de proeminenţă a halucinaţiilor, sau chiar absenţa lor. Au adăugat durata simptomelor de cel puţin o lună. Caracterul sistematizat al delirului semnifică dezvoltarea sa într-o reţea de interpretări logice, care are sens pentru pacient, deşi premisa este falsă (idee de gelozie patologică, idee erotomanică, idee delirantă cu conţinut somatic/hipocondriacă, de grandiozitate etc.).

Epidemiologie

Datorită bunei inserţii funcţionale, multe cazuri rămân nediagnosticate, iar datele epidmiologice sărace şi, probabil, inexacte. Un studiu a raportat prevalenţa

lifetime de 0,18 % (Perala, 2007). Tulburarea ar fi mai frecventă la celibatari, văduvi, indivizi cu istoric de abuz de substanţe (alcool). Alte studii au găsit, la pacienţi din servicii ambulatorii de psihiatrie, o prevalenţă de 1,2 % sau 0,83% (în China), sau o frecvenţă mai mare la femei. Cea mai frecventă formă pare a fi cea persecutorie, urmată de gelozia patologică şi delirul somatic (hipocondria psihotică).

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv iniţial trebuie considerat provizoriu, o reevaluare longitudinală a istoriei pacientului putând stabili în final diagnosticul de schizofrenie sau tulburare bipolară. Studiile au găsit o consistenţă a diagnosticului la *foolow-up* de doar 50% (Fennig, 1996), iar evaluări clinice, demografice, neuropsihologice au constatat un profil identic cu al pacienţilor cu schizofrenie (Evans, 1996).

Criteriile DSM IV TR:

A. Deliruri non-bizare (legate de situaţii care apar în viaţa reală, ca de ex. a fi urmărit, otrăvit, iubit de la distanţă, a suferi de o boală etc.) cu durată de cel puţin o lună.
B. Criteriul A pentru schizofrenie nu este niciodată îndeplinit. Halucinaţii tactile/olfactive pot fi prezente dacă sunt legate de tema delirantă.
C. Funcţionarea ne este semnificativ diminuată în afara delirului şi ramificaţiilor sale, iar comportamentul nu este evident ciudat/bizar.
D. Dacă apar modificări de dispoziţie, concomitent cu delirul, durata acestora trebuie să fie mai redusă decât durata perioadelor delirante.
E. Tulburarea nu trebuie să se datoreze efectului unei substanţe (medicaţie sau drog de abuz) sau unei condiţii medicale generale.

După tema delirantă predominantă se va specifica tipul: *erotomanic* (sindromul Clérambault – delirul de a fi iubit(ă) de o persoană importantă), *grandios* (delir de a avea o identitate importantă, de a fi bogat, puternic, de a avea relaţii cu divinitatea/persoane faimoase etc.), *de gelozie* (paranoia conjugală/sindromul Otello), *de persecuţie, somatic* (hipocondric), *mixt* (mai multe teme dintre cele de mai sus, fără ca nici una să predomine), *nespecificat.*

O variantă a delirului somatic este delirul de infestare (*parazitoza delirantă*), care se manifestă ca o psihoză monohipocondrică *(psihoza cu ectoparaziţi Ekbom)* care apare asociată cu alcoolismul cronic cu deficit de tiamină (*beri-beri*), neurosifilis, deficit de vitamina B_{12}, pelagră, scleroză multiplă, disfuncţie talamică, tumori hipofizare, limfom mediastinal, suferinţe renale severe, hipotiroidism, lepră, dependenţă de cocaină, demenţe. Este de două ori mai frecventă la femei. O particularitate este răspunsul bun la pimozid (ORAP) şi antidepresive ISRS.

Alte simptome care însoţesc temele delirante sunt: raptusurile impulsive, chiar violente (secundare plasării contextului delirant în situaţiile vieţii reale a pacientului), iritabilitatea, tendinţa la izolare socială (motivată delirant), ostilitatea. Când două sau

mai multe persoane au un acelaşi delir, promovat de una dintre ele (inductorul) vorbim de delirul indus *(folie à deux).*

Comorbiditatea depresivă se poate asocia după o evoluţie îndelungată a bolii sau ca o tulburare independentă.

Etiologie

Etiologia nu este legată de cea a schizofreniei sau a tulburării bipolare. Diverse studii au găsit rate crescute de trăsături paranoide (suspiciozitate patologică), TP paranoidă, tulburare delirantă printre rudele de gradul I ale probanzilor cu tulburare delirantă (Kendler, 1980; Winokur, 1985 ş.a.). *Paranoia cverulentă* ar fi o dezvoltare progresivă psihotică, la personalităţi premorbide cu trăsături congruente, de suspiciozitate crescută, care fac boala în context nefavorabil şi îndelungat de viaţă. Dezavantajele economic şi educaţional, izolarea socială prin necunoaşterea unei limbi, sau prin excluziune socială (la emigranţi), sau la cei cu detenţii prelungite pot favoriza apariţia tulburării, la personalităţi cu vulnerabilitate premorbidă şi rezilienţă redusă.

Evoluţie, prognostic

Tulburarea debutează la vârsta adultă sau spre vârstele înaintate. Cu cât debutul este mai precoce şi mai acut, cu atât evoluţia pare mai bună. Evoluţia favorabilă pare să fie influenţată pozitiv şi de prezenţa partenerului marital, a unor factori externi precipitanţi şi de sexul feminin al pacientului. Odată constituită, tulburarea evoluează cronic şi poate fi rezistentă la tratament, cu atât mai mult cu cât acesta este iniţat tardiv. Lipsa răspunsului terapeutic este probabil datorat lipsei de aderenţă şi nu bolii ca atare (Manschreck, 2006). Pot apărea şi remisiuni spontane, probabil mai frecvente decât se credea, prin prisma aprecierii cazurilor grave, care ajung la psihiatru. Pacientul este progresiv stăpânit de delir, se poate izola, evită ajutorul psihiatric şi tratamentul, ceea ce agravează evoluţia bolii, până chiar la comiterea suicidului. Uneori, când se asociază riscul comportamentelor auto-, heteroagresive este necesară internarea, chiar nevoluntară.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial se face cu: *tulburări delirante secundare abuzului de substanţe* (alcool, cocaină, amfetamine etc.), boli infecţioase, metabolice, demenţe, ale vârstei înaintate în care de obicei tulburarea nu apare pe fond de conştiinţă clară, ca în tuburarea delirantă primară, ci există şi episoade confuzionale şi halucinatorii; *schizofrenia* (are deliruri bizare, tulburări de percepţie, incoerenţă, comportament

bizar); *TP paranoidă* (lipseşte delirul); *tulburarea bipolară* (tulburarea depresivă/ maniacală este de mai lungă durată şi pregnant exprimată, pe când în tulburarea delirantă urmează temei delirante şi este de mai scurtă durată decât aceasta).

Tratament

Tratamentul se bazează pe antipsihotice. Pimozidul a obţinut, într-un studiu, atunci când a fost însoţit de aderenţa pacientului, 68% remisiuni totale şi 22% remisiuni parţiale. S-au utilizat antipsihotice atipice, clozapina şi combinaţii de atipice. ISRS, amitriptilina au dat de asemenea rezultate. Psihoterapia suportivă şi cea cognitivă pot fi, de asemenea, folosite.

Tulburarea psihotică scurtă

Este o tulburarea psihotică cu durata de 1 zi – 1 lună. Tulburarea apare ca răspuns la stresori psiho-sociali, sau în intervalul de 4 săptămâni *post-partum.* Denumirile anterioare erau de aceea: *psihoză reactivă scurtă/psihoză reactivă/ psihoză psihogenă.* Diagnosticul trebuie pus dacă avem cel puţin un simptom psihotic (halucinaţii/delir/vorbire dezorganizată/comportament dezorganizat sau catatonic) care să nu fie datorat unei tulburări afective cu factori psihotici, unei tulburări schizo-afective sau schizofreniei.

Epidemiologie

Prevalenţa *lifetime* este de 0,05%, mai frecventă la bărbaţi (Perala, 2007) şi la vârsta tânără. Ar fi mai frecventă printre subiecţi din clase cu venit mic, la cei cu trăsături histrionice, schizotipale, paranoide, *borderline*, narcisice.

Tratament

Tratamentul necesită scurte spitalizări, intervenţii în criză, terapii scurte de familie/grup/individuale, tranchilizante.

Tulburarea schizofreniformă

Langfeldt (1939) a definit tulburarea prin selectarea unor cazuri cu evoluţie benignă dintr-un lot de schizofreni. Aceştia aveau o tulburare cu debut brusc, tulbu-

rări afective, perplexitatea/obnubilarea conştiinţei, spre deosebire de grosul lotului de pacienţi, pe care i-a catalogat ca având „schizofrenie tipică". Criteriile DSM impun o *durată de cel puţin 1 lună, dar mai puţin de 6 luni de simptome schizofrenia* – like, *fără deteriorare obligatorie a funcţionării socio-profesionale. Dacă durata depăşeşte 6 luni diagnosticul trebuie reevaluat în vederea atribuirii celui de schizofrenie.*

În ICD 10 tulburarea este denumită *tulburarea psihotică acută schizophrenia-like*, iar durata simptomelor psihotice este apreciată ca mai scurtă decât în DSM şi anume sub o lună, cu remisiunea completă în câteva luni, astfel încât durata totală a tulburării este mai mică decât în cazul tulburării schizofreniforme din DSM.

Criterii ICD 10 pentru *tulburarea psihotică acută schizophrenia-like* :

A. Debutul simptomelor psihotice să fie acut (cel mult 2 săptămâni de la starea nonpsihotică la cea patent psihotică);
B. Simptomele care în deplinesc caracteristicile schizofreniei trebuie să fie prezente în majoritatea timpului;
C. Criteriile pentru tulburarea psihotică acută polimorfă fără simptome de schizofrenie să nu fie îndeplinite.

Dacă simptomele psihotice durează peste o lună, diagnosticul trebuie schimbat în cel de schizofrenie.

Notă. ICD 10 stabileşte criterii de cercetare pentru *Tulburările Psihotice Acute şi Tranzitorii.* Acestea sunt:

F23. Tulburările psihotice acute şi tranzitorii (concept derivat din cel de *bufeu delirant* descris de Magnan, Legrain, 1895, care a făcut carieră timp de aproape o sută de ani în toată Europa).

F23.0. Tulburarea psihotică acută polimorfă fără simptome de schizofrenie.
F23.1. Tulburarea psihotică acută polimorfă cu simptome de schizofrenie.
F23.2. Tulburarea psihotică acută schizophrenia-*like.*
F23.3. Alte tulburări psihotice acute predominant delirante.
F23.8. Alte tulburări psihotice acute şi tranzitorii.

Epidemiologie

Prevalenţa *lifetime* ar fi de 0,2%, sau de 0,07% (după un alt studiu) şi prevalenţa pe un an – 0,1%.

Etiologie

Etiologia este necunoscută, dar se pare că factorii de risc sunt cvasiidentici cu cei pentru schizofrenie, tulburarea aparţinând spectrului schizofreniei. Pe de altă parte, alte studii sugerează o similaritate cu tulburarea de dispoziţie. Astfel, s-a găsit o proporţie crescută de rude ale pacienţilor cu tulburare schizofreniformă care sufereau de tulburări afective. De asemenea, la rudele pacienţilor cu tulburare schizo-

freniformă s-au găsit mai frecvent tulburări afective decât la cele ale pacienţilor cu schizofrenie. Se presupune o etiologie similară cu schizofrenia, cel puţin pentru acei pacienţi cu tulburare schizofreniformă care evoluează, cu timpul, ca aspect clinic şi evolutiv, spre schizofrenie.

Evoluţie, prognostic

45-75% din pacienţii care primesc acest diagnostic vor fi, finalmente, diagnosticaţi cu schizofrenie în decursul următorilor 2 ani; 5-15% vor primi un diagnostic de tulburare afectivă; 20-40% pot rămâne cu acest diagnostic în timp. Cu cât perioada de urmărire este mai lungă, cu atât procentul de menţinere a diagnosticului scade. Un studiu a găsit la doar 5% diagnosticul de tulburare schizofreniformă după 10 ani de urmărire.

Prognosticul este bun la cei la care diagnosticul se menţine şi după o cât mai lungă urmărire. Calitatea prognosticului depinde de bruscheţea debutului (cu cât mai scurt, cu atât mai bine), de nivelul premorbid de funcţionare, de absenţa aplatizării afective, de prezenţa perplexităţii/confuziei la debut (factor de prognostic pozitiv).

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial este dificil în raport cu schizofrenia. Uneori nu este posibil decât după o urmărire de câteva luni. Un debut brusc şi prezenţa unor simptome afective de tip expansiv necesită un diagnostic diferenţial cu tulburarea afectivă cu factori psihotici. Dacă debutul este mai insidios, va trebui exclusă o perioadă prodromală din schizofrenie, cu condiţia de a stabili cu certitudine, dacă va fi posibil, un moment al debutului. Acest lucru poate fi îngreunat de imprecizia datelor anamnestice.

Diagnosticul diferenţial este, în general, similar cu cel din schizofrenie. Tulburările care trebuie avute de la început în vedere sunt cele care pot apărea în context organic: condiţii medicale generale, abuz de substanţe psiho-active (inclusiv steroizi anabolizanţi), infecţia HIV, tumori cerebrale, epilepsia de lob temporal, boli cerebrovasculare. Trebuie eliminate şi simularea sau tulburările factice cu factori psihologici.

Tratament

Tratamentul pentru episoadele acute trebuie aplicat în spital. Durata tratamentului antipsihotic ar trebui să fie de 3-6 luni. Un studiu a constatat un răspuns la o cură de antipsihotice, cu durata de 8 zile, de 75% pentru pacienţii cu tulburare schizofreniformă *vs* 20% la cei cu schizofrenie. Până la certificarea clară a diagnosticului de

psihoză schizofreniformă considerăm că atitudinea terapeutică trebuie să respecte principiile tratamentului în schizofrenie.

Dacă sunt prezente elemente afective (depresive), catatonice sau risc suicidar este indicată şi TEC. Când episoadele au recurenţă evidentă timostabilizatoarele pot fi adăugate pentru profilaxia recăderilor.

Bibliografie

Beng-Choon H., Black D.W., Andreasen N.C. – Schizophrenia and other psychoses. In: Hales R.E., Yudovski S.C. (eds.) Essential of clinical psychiatry, 2nd ed, Am Psychiat Publ., 2004, 189-243.

Manschreck T.C., Khan N.L. – Recent advances in the treatment of delusional disorder. Can. J. Psychiatry, 2006, 51, 2, 114-119.

Patel J.K., Pinals D.A., Breier A. – Schizophrenia and other psychoses. In: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A. Psychiatry, vol.1, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1997, pp. 1201-1282.

Tulburările afective

D. Prelipceanu

Tulburările afective sau dispoziţionale sunt un grup de tulburări psihice caracterizate prin modificarea dispoziţiei.

TULBURAREA DEPRESIVĂ MAJORĂ (DEPRESIA MONOPOLARĂ, DEPRESIA UNIPOLARĂ)

Definiţie

Tulburarea depresivă majoră constă din unul sau mai multe episoade depresive recurente care durează cel puţin două săptămâni, şi care pot avea intensităţi diferite.

Episodul depresiv se caracterizează prin:

– dispoziţie depresivă, pierderea interesului, motivaţiei şi a rezonanţei afective la evenimente plăcute/neplăcute, absenţa emoţiilor, gol sufletesc, apatie sau dimpotrivă, anxietate, tensiune, iritabilitate, trăiri de frustrare şi furie. Dispoziţia depresivă se deosebeşte calitativ de tristeţea normală sau de doliu prin caracterul ei nemotivat şi prin intensitatea mai mare a trăirii;

– simptome cognitive cu scăderea concentrării, indecizie/decizii ezitante, pierderea stimei de sine, trăiri de autodevalorizare, neajutorare, lipsa speranţei, pesimism, autoreproşuri, autoacuzări nejustificate, ideaţie suicidară (aproximativ două treimi dintre depresivi au gânduri de suicid şi 15% comit suicidul); când simptomele cognitive domină tabloul clinic se vorbeşte de pseudo-demenţa depresivă, diagnostic diferenţial important atât al depresiei, cât şi al demenţelor;

– simptome psiho-motorii: retard motor (încetinirea mişcărilor, stupor, hipomimie, amimie, comunicarea non-verbală redusă/absentă) sau agitaţie (nelinişte motorie, hiperactivitate necontrolată şi fără sens);

– semne somatice (insomnie/hipersomnie, inapetenţă/apetit crescut cu modificarea greutăţii în acelaşi sens, pierderea vitalităţii, a vigorii, oboseală, fatigabilitate, simptome dureroase şi viscerale difuze, generalizate, nediferenţiate); s-a descris depresia mascată de aceste simptome fizice, care apar în primul plan, ocultând simptomatologia psihică. Anxietatea este un simptom frecvent asociat depresiei care afectează până la 90% dintre pacienţi. Simptomele cognitive includ scăderea capacităţii de concentrare a atenţiei şi afectarea gândirii.

Epidemiologie

Depresia este, probabil, cea mai frecventă tulburare psihică, fiind întâlnită, dar mai puţin diagnosticată, în toate tipurile de servicii medicale.

Există variaţii de prevalenţă între diferite ţări datorită variaţiilor transculturale de aplicare a instrumentelor de diagnostic şi evaluare. Tulburarea depresivă majoră atinge cea mai mare prevalenţă pe durata vieţii dintre toate tulburările psihiatrice (aproximativ 17%, cu variaţii între 5 şi 17% şi cu o medie de 12%). Conform estimărilor OMS, în 2020 va fi a doua cauză de morbiditate în lume.

Prevalenţa pe durata vieţii este de 25% pentru femei şi 12% pentru bărbaţi. Prevalenţa tulburării depresive majore este de două ori mai mare la femei decât la bărbaţi, indiferent de zona geografică sau cultură, fapt atribuit diferenţelor hormonale, efectelor naşterilor, deosebirilor de stresori psiho-sociali şi modelelor comportamentale învăţate.

Prevalenţa la un moment dat se situează între 5 şi 9% pentru femei şi 2-3% pentru bărbaţi. După vârsta de 50 de ani, rata depresiei femeilor devine egală cu cea a bărbaţilor.

Debutul tulburării depresive majore se situează în proporţie de 50% între 20 şi 50 de ani, cu o vârstă medie de debut de 40 de ani, dar studii epidemiologice recente sugerează o creştere a incidenţei bolii la vârste mai mici de 20 de ani. Depresia majoră apare mai frecvent la persoane fără relaţii interpersonale strânse, divorţate sau separate.

Diagnostic pozitiv

Depresia este principalul simptom, dar cu toate acestea 50% dinte pacienţi nu exprimă trăirile depresive ca atare şi nici nu par, la prima vedere, deprimaţi. Anturajul pacientului este frapat de retragerea socială şi de diminuarea activităţii. Lentoarea psihomotorie este foarte frecventă în depresie, dar se poate întâlni şi agitaţia cu precădere la pacienţii vârstnici. În cazuri severe pot apărea stări de stupor depresiv care necesită un diagnostic diferenţial atent, pentru eliminarea unor determinări organice.

Depresia se poate asocia cu ideaţie delirantă (de culpabilitate, inutilitate, devalorizare, sărăcie, eşec, ruină, incurabilitate) şi halucinaţii în cazul episodului depresiv major cu elemente psihotice. Conţinutul gândirii – cu privire la sine şi la lume – este negativ, incluzând adesea ruminaţii obsesive, sentimente de pierdere, vinovăţie, moarte şi suicid, dar şi lentoarea şi sărăcirea gândirii. Afectarea controlului impulsurilor se manifestă sub forma tentativelor de suicid şi a ideaţiei suicidare sau heterosuicidare (suicidul altruist). Riscul de suicid la pacienţii cu depresie melancoliformă poate creşte, în mod paradoxal, odată cu ameliorarea inhibiţiei motorii, în primele 10-15 zile de tratament antidepresiv, fapt extrem de important în monitorizarea fazei acute a tratamentului antidepresiv, când pacientul trebuie supravegheat atent.

Criteriile de diagnostic după D.S.M. IV - TR pentru episod depresiv major:

A. Cinci (sau mai multe) dintre următoarele simptome au fost prezente în cursul unei aceleiaşi perioade de două săptămâni şi reprezintă o schimbare faţă de funcţionarea anterioară; cel puţin unul dintre simptome este (1) dispoziţia depresivă sau (2) pierderea interesului şi a plăcerii.

NOTĂ: Nu se vor include simptomele care se datorează clar unei patologii medicale generale şi nici delirurile sau halucinaţiile incongruente cu dispoziţia.

1) Dispoziţie deprimată în cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi, indicată fie de relatarea subiectivă (de exemplu, se simte trist sau „gol"), fie de observaţiile făcute de către alţii (de exemplu, pare înfricoşat/ă).
   NOTĂ: la copii şi adolescenţi, dispoziţia poate să fie iritabilă.
2) Interes sau plăcere marcat diminuate faţă de toate, sau aproape toate activităţile, în cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi (indicată fie de relatarea subiectivă, fie de observaţiile făcute de către alţii).
3) Pierdere în greutate semnificativă, fără să ţină un regim de slăbire, sau creştere în greutate (de exemplu, o modificare cu mai mult de 5% a greutăţii corporale într-o lună) sau descreştere sau creştere a apetitului aproape în fiecare zi.
   NOTĂ: la copii se va lua în consideraţie absenţa câştigului în greutate anticipat.
4) Insomnie sau hipersomnie aproape în fiecare zi.
5) Agitaţie sau inhibiţie psiho-motorie aproape în fiecare zi (observabilă de alţii şi nu simple senzaţii subiective de nelinişte sau lentoare).
6) Oboseală sau pierdere a energiei aproape în fiecare zi.
7) Simţăminte de devalorizare sau vinovăţie excesivă sau inadecvată (care poate să fie delirantă) aproape în fiecare zi (nu doar autoreproşuri sau vinovăţie legate de faptul de a fi bolnav).
8) Capacitate de gândire sau concentrare diminuată sau indecizie, aproape în fiecare zi (fie prin relatările subiective, fie observate de alţii).
9) Idei recurente de moarte (nu doar frica de moarte), ideaţie suicidară recurentă fără un plan specific sau tentativă de sinucidere ori plan specific de sinucidere.

B. Simptomele nu îndeplinesc criteriile de episod afectiv mixt.

C. Simptomele cauzează suferinţă semnificativă clinic sau alterează funcţionarea socială, ocupaţională sau în alte domenii importante de activitate.
D. Simptomele nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (de exemplu, un drog de abuz, un medicament) sau ale unei afecţiuni medicale generale (de exemplu, hipotiroidie).
E. Simptomele nu sunt explicate mai bine de doliu – după pierderea unei persoane iubite, simptomele persistă mai mult de două luni sau se caracterizează prin deteriorare funcţională marcată, preocupări morbide implicând devalorizarea, ideaţie suicidară, simptome psihotice sau inhibiţie psihomotorie.

ICD-10 impune prezenţa a 4 din 10 simptome pentru diagnosticul depresiei majore şi include pierderea încrederii şi a autostimei, precum şi simptomele somatice ca un *cluster* definit de simptome.

Forme clinice

Tulburarea depresivă majoră cu factori psihotici conţine în tabloul clinic şi halucinaţii şi idei delirante depresive congruente (inutilitate, vinovăţie, de moarte) sau incongruente (de relaţie, de control al gândirii, de persecuţie) cu dispoziţia. Ideile delirante fără halucinaţii apar în circa jumătate din cazuri, iar halucinaţiile apar fără ideile delirante în cel mult un sfert din cazuri.

Melancolia, în care ideile delirante sunt de mare intensitate, pun în pericol viaţa bolnavului (comportament delirant suicidar); depresia se înrăutăţeşte dimineaţa, cu insomnie cu cel puţin 2 ore înaintea orei uzuale de trezire, pierderea interesului pentru activităţi îndeobşte plăcute, pierderea *libidolui*, inhibiţie/agitaţie psihomotorie, anorexie cu scădere masivă în greutate.

Depresia atipică, în care depresia se instalează clinic reactiv la stresori (chiar pozitivi), cu creşterea apetitului şi a greutăţii, hipersomnie, greutate în membre, senzitivitate în relaţiile interpersonale care-i determină pe bolnavi să-i respingă pe ceilalţi şi să aibă dificultăţi în statutul profesional din această cauză.

Depresia şi psihoza afectivă *postpartum*. Incidenţa psihozei *postpartum* este de 1:500 până la 1:1.000 de naşteri cu făt viu. Un studiu din Scoţia a găsit că riscul unei internări psihiatrice în primele 3 luni postpartum este de 16-20 de ori mai mare decât în ultimele 3 luni dinaintea concepţiei. Riscul la primipare este de circa 35 de ori mai mare (Kendel, 1989), iar cele cu antecedente bipolare/puerperale au risc de 2-3 ori mai mare de a face psihoze postpartum (Kendel, 1989; Marks, 1992). Un istoric familial de psihoză afectivă creşte de asemenea riscul, sugerând un adevărat factor genetic (Brockington, 1982). La pacientele cu aceste antecedente pot apărea episoade psihotice, cu tulburări uşoare sau profunde de conştiinţă (perplexitate/

confuzii), iar după naştere, ideaţie infanticidă care poate duce la pruncucidere (Kendel, 1989). De aceea, mama trebuie imediat separată de nou-născut, la care trebuie să nu mai aibă acces.

Depresia apare la 10-15% din femeile care au născut, iar recăderile la femeile cu depresii anterioare sarcinii apar la 25-50% din cazuri (Wisner, 1996).

Alţi factori de risc pentru depresie: sarcină nedorită, absenţa secreţiei de lapte matern, şomajul mamei, mama este capul familiei, consumul de alcool în timpul sarcinii, statut socio-economic scăzut. Vulnerabilitatea biologică crescută este sugerată de ratele de incidenţă similare în diferite culturi (Kumar, 1994). Se poate asocia cu adicţii diverse la mamele foarte tinere (adolescente cu sarcină accidentală). Pare să fie o premisă proastă a dezvoltării cognitive şi temperamentale a copilului. Depresiile debutate în *post-partum* au riscul să sfârşească în evoluţie ca tulburare bipolară, formele psihotice cu atât mai mult. Prognosticul este bun, cu rate bune de răspuns terapeutic. Evoluţia poate fi însă cu recăderi, continuarea tratamentului, ca în tulburarea afectivă bipolară, iar administrarea litiului continuă pe perioada sarcinii se pare că diminuează recăderile postpartum la paciente cu afecţiunea preexistentă sarcinii (*Viguera*, 2000). Tratamentul din faza acută se va face cu antidepresive, antipsihotice, la nevoie TEC.

Tulburarea depresivă sezonală cu debut legat de o perioadă particulară a anului (de obicei iarna şi revenirea dispoziţiei primăvara); episoadele sezonale le depăşesc ca număr pe cele nesezonale, iar simptomele derpresive se remit între episoadele sezonale.

Tulburarea depresivă cu factori catatonici, la care sunt prezente cel puţin două simptome catatonice (flexibilitate ceroasă, stupor, negativism, posturi neobişnuite, manierisme, grimase, ecolalie, ecopraxie).

Depresia recurentă este definită de două episoade repetate în 5 ani sau cel puţin trei episoade înaintea episodului curent.

Depresia majoră rezistentă la tratament: dacă cel puţin trei tentative terapeutice consecutive şi corect administrate nu duc la remisiunea episodului depresiv

Comorbidităţi

Persoanele cu tulburare depresivă majoră au un risc înalt de comorbiditate cu diagnostice aparţinând axei I:

– *tulburările anxioase* sunt cele mai frecvente (40% prevalenţă *lifetime*) şi constituie un factor de severitate suplimentar, diminuând efectul antidepresiv al medicaţiei; una din strategii ar fi utilizarea antidepresivelor cu efect simultan antianxios (ISRS, ISSN); există şi o chestiune încă nelămurită, între ipoteza comorbidi-

tăţii acestor două grupe nosologice sau existenţa unui real sindrom anxietate-depresie; fobiile, TP şi TGA sunt formele anxioase cele mai frecvente;

– *abuzul sau dependenţa de alcool sau de alte substanţe* are o prevalenţă de 17-40% la depresivi; această comorbiditate creşte riscul de suicid al depresivilor, determină un debut mai precoce al depresiei, diminuează efectul medicaţiei antidepresive, creşte disabilitatea; studii recente recomandă asocierea sertralinei cu Naltrexona în depresiile cu abuz de alcool asociat;

– simptome depresive se găsesc la 12% până la 36% dintre pacienţii cu *condiţii medicale generale.* Cele mai incriminate sunt:

- *bolile cardio-vasculare;* ***depresia creşte, în mod independent, riscul pentru bolile coronariene*** (Rugulies, 2002, Wulsin, 2003) şi ***pentru evoluţia progresivă a suferinţelor coronariene deja existente*** (Wulsin, 2004). O trecere în revistă a literaturii cuprinzând studii referitoare la bolnavi post-infarct miocardic a constatat că depresia a crescut, în medie, de 2,4 ori toate cauzele de mortalitate la aceştia, de 2,6 ori cauzele cardio-vasculare de mortalitate şi de 2 ori evenimentele cardio-vasculare în general (van Melle, 2004; Frasure-Smith, 2005). Totuşi depresia este rar diagnosticată la aceşti bolnavi; depresia înrăutăţeşte evoluţia pacienţilor coronarieni sau post-infarct şi creşte mortalitatea lor, independent de alţi factori de risc cardio-vasculari şi, cu cât depresia este mai gravă, cu atât riscul coronarian este mai mare; ISRS în general, Sertralina şi Citalopram în special (Glassman, 2002; Lesperance, 2007), Tianeptina şi antidepresivele duale (IRNA – venlafaxina, mirtazapina, duloxetina) sunt antidepresive bine tolerate de aceşti pacienţi pentru că nu au interacţiuni cu medicaţia specifică şi nu interferă cu ritmul cardiac, iar acizii graşi omega-3 ar avea potenţiale proprietăţi cardio-protectoare şi antidepresive. Pe de altă parte, *bolile cardio-vasculare constituie un factor de risc pentru depresie.* Importanţa problemei asocierii acestor două patologii cu mare semnificaţie pentru sănătatea publică a generat studii ample (MIND–IT, van Melle, 2007; ENRICHD ş.a.). Deşi nu a fost demonstrat indubitabil că tratamentul depresiei ameliorează evoluţia statusului post-infarct miocardic acut, faptul că aceste studii nu au avut putere statistică pentru a confirma corelaţia pozitivă în sensul anticipat (Carney, 2007) lasă subiectul deschis confirmării statistice necesare unor observaţii clinice care să confirme efectul bun al tratării depresiei asupra statusului coronarian;
- *diabetul tip 2* (hipercortisolemia din depresia majoră creşte riscul debutului diabetului şi poate micşora aderenţa la tratament a diabeticului, antidepresivele pot creşte greutatea şi precipita un sindrom metabolic care să agraveze diabetul, care poate fi, la rândul lui, un factor de risc în apariţia depresiei);

– *hepatita cronică*, mai ales pacienţii care iau interferon pot dezvolta depresie secundară, ca şi cei cu *insuficienţă renală; demenţa* Alzheimer şi *stroke* pot fi asociate cu depresia, care poate fi un factor independent de risc pentru această patologie, antidepresivele ISRS, toate antidepresivele duale fiind preferate;

– *boala Parkinson* poate asocia depresia în 20-40% din cazuri, care poate preceda simptomele motorii şi diagnosticul de boală Parkinson, iar agenţii antidepresivi utili sunt ISRS şi IRNS; *scleroza multiplă, migrena, neoplaziile, infecţiile* (boala Lyme, hepatita C) pot asocia depresia sau simptome depresive;

– folosirea unor *medicamente* (metildopa, rezerpina, propranololul, interferonul, clonidina, diureticele tiazidice, digitala, medicaţia anticanceroasă, hormonii corticoizi) pot genera depresii secundare;

– *tulburările de personalitate* sunt prezente la circa o treime din depresivi (*tulburarea obsesiv – compulsivă, paranoidă, schizoidă, borderline)* şi pot prelungi tratamentul antidepresiv şi apariţia răspunsului la psihoterapie.

Factori de risc pentru tulburarea depresivă:

1. istoric de episoade depresive anterior;
2. istoric familial de tulburare depresivă, îndeosebi la rude de gradul I;
3. istoric de TS;
4. sexul feminin;
5. vârsta (de debut) înainte de 40 de ani;
6. tulburări de somn;
7. dureri cronice nediferenţiate;
8. perioada *post-partum*;
9. comorbidităţi somatice (boala Parkinson, diabet, boala coronariană, neoplasm, stadii debut Alzheimer, demenţa post-*stroke*, medicamente: rezerpina, diureticele tiazidice, digitala, metildopa, Cicloserina (agent antineoplazic), hormoni (contraceptive orale, steroizi anabolizanţi), antiinflamatoare nesteroidiene;
10. absenţa suportului social, evenimente stresante negative ale vieţii;
11. consum de substanţe psihoactive.

Factorii care favorizează recăderea (în cadrul aceluiaşi episod):

- număr crescut de episoade anterioare;
- tratament antidepresiv inadecvat;
- răspuns parţial la tratament;
- întreruperea prematură a unui tratament eficient;
- întreruperea într-un ritm prea rapid a tratamentului;
- ambianţa încărcată excesiv emoţional;
- comorbiditate somatică şi psihică.

Etiologie

Numeroase studii au pus în evidenţă anomalii biologice la pacienţii cu tulburări afective, cea mai discutată fiind ipoteza neurotransmisiei monoaminice. Mai recent, accentul supoziţiilor etiopatogenice s-a deplasat de la incriminarea unui singur sistem neurotransmiţător înspre studierea sistemelor neurocomportamentale, a circuitelor neuronale şi a mecanismelor neuroreglatorii intricate, sistemul monoaminergic fiind considerat un sistem neuromodulator, iar tulburările secundare sau epifenomene direct sau cauzal legate de etiologie şi patogenie.

1. Ipoteza monoaminică

Ipoteza monoaminică se bazează pe constatarea unor niveluri anormale ale metaboliţilor dopaminei (scăzută în depresie, la suicidari şi violenţi), noradrenalinei (dimineaţa). De asemenea, antidepresivele blochează recaptarea presinaptică a diferitelor amine biogene şi induc (alături de electroşoc) *down*-reglarea receptorilor β-adrenergici. Antidepresivele din noua generaţie cresc neselectiv transmisia serotoninergică, iar antidepresivele atipice (Mirtazapina, Nefazodona) cresc selectiv transmisia serotoninică prin activarea receptorilor 5-HT1a. Dovezile iniţiale erau destul de simple – anumite substanţe care produceau epuizarea acestor NT ar putea produce depresie, iar AD utilizate în epocă (AD triciclice şi IMAO) sporeau acţiunile farmacologice ale acestor neurotransmiţători. De aici ideea despre epuizarea, scăderea cantităţii „normale" de neurotransmiţători monoaminergici dată de un proces de boală necunoscută, de un stres sau de anumite substanţe care duce la simptome de depresie.

Serotonina ar fi scăzută în fanta sinaptică. Argumente:

a - efectul ISRS;

b - scăderea receptorilor 5 – HT2 după administrarea antidepresivelor;

c - scăderea metaboliţilor serotoninei (5HIAA) în LCR-ul sinucigaşilor;

d - scăderea triptofanului (precursor al serotoninei) plasmatic la depresivi.

Cu toate că se cunoaşte slaba afinitate a AD faţă de siturile 5-HT1, există date care indică faptul că tratamentele cronice cu AD ar duce la o hipersensibilitate la nivel postsinaptic şi o hiposensibilitate la nivel presinaptic a receptorilor 5-HT1A.

Densitatea receptorilor 5-HT2 (în cortexul de şobolan) creşte după tratament AD cronic, dar e de subliniat că TEC reduce numărul acestor receptori. La pacienţii cu depresie netratată şi la cei cu panică, densitatea receptorilor 5-HT2 plachetari e crescută. Numărul acestora se normalizează în caz de tratament eficient, dar nu şi dacă tratamentul e ineficient. Deci densitatea şi funcţionarea acestor receptori sunt prezente în depresie şi revin la normal numai în caz de tratament eficient. Creşterea numărului de receptori şi scăderea răspunsului lor la serotonină ar putea sugera o anomalie a mecanismului de cuplare dintre situl receptorului şi sistemul de mesager secundar fosfatidilinositol.

S-a emis ipoteza că depresia ar putea apărea din cauza amplificării patologice a funcţionării 5HT2. Acest fapt e susţinut de observaţiile privind creşterea activităţii funcţionale a receptorilor 5-HT2 plachetari în depresie şi creşterea densităţii 5-HT2 în cortexul frontal al victimelor unor suiciduri. E posibil ca funcţionarea crescută a receptorilor 5-HT2 să fie asociată primar cu anxietatea, o trăsătură comună în depresie, şi activitatea crescută a receptorilor 5-HT2 să ducă la atenuarea funcţionării receptorilor 5-HT1, ceea ce duce la apariţia simptomelor de depresie. Încă nu e clar dacă modificarea activităţii receptorilor 5-HT1 e datorată efectelor directe ale funcţionării modificate a receptorilor 5-HT2. Există dovezi că hipercortizolemia, care este o trăsătură caracteristică a depresiei, reduce activitatea acestor receptori, probabil prin receptorii centrali glucocorticoizi tip 2.

S-a vorbit despre rolul receptorilor 5-HT1B şi 5-HT1D în depresie şi în acţiunea AD. Aceşti receptori sunt localizaţi presinaptic, unde controlează eliberarea serotoninei. Ipoteza presupune că aceşti receptori ar putea fi hipersensibili în depresie, ceea ce ar duce la o concentraţie scăzută de serotonină la nivelul sinapsei, având drept consecinţă creşterea compensatorie a numărului de receptori postsinaptici 5-HT2. Din datele actuale, se pare că receptorii de serotonină, mai ales 5-HT1A şi 5-HT2, joacă un rol în acţiunea AD. Până la ora actuală sunt date sigure doar despre receptorul 5-HT2A că ar fi disfuncţional în depresie şi se normalizează după tratament eficient

Noradrenalina. Scăderea nivelului noradrenalinei a fost dovedită prin scăderea 3–methoxy–4–hidroxyphenil – glycol (MHPG – metabolit al noradrenalinei) în LCR şi creşterea lui în manie. Există de asemenea dovezi în ceea ce priveşte implicarea receptorilor presinaptici beta2 în depresie deoarece activarea acestora determină scăderea cantităţii de noradrenalină eliberată. Sunt legături funcţionale între receptorii 5-HT2 şi noradrenalină. Receptorii presinaptici beta 2 sunt localizaţi şi în neuronii serotoninergici şi reglează cantitatea de serotonină eliberată.

Dopamina – sugerată de studii care fac legătura între boala Parkinson (a ganglionilor bazali) şi depresie. Activitatea dopaminergică ar fi redusă în depresie şi crescută în manie. Descoperirea unor noi subtipuri de receptori dopaminergici şi înţelegerea mai bună a reglării pre- şi postsinaptice a funcţiei dopaminergice au condus la identificarea relaţiei dintre dopamină şi tulburările afective. Medicamente (Reserpina) şi boli (Parkinson) care scad concentraţia de dopamină se asociază cu simptomatologie depresivă, în timp ce substanţe care cresc concentraţia de dopamină (tirozină, amphetamine, bupropion) ameliorează simptomele din depresie. Teorii recente susţin implicarea disfuncţionalităţilor căilor dopaminergice mezolimbice în depresie precum şi hipoactivitatea receptorilor D1.

Alţi neurotransmiţători sunt implicaţi în ipoteze etiologice ale depresiei.

S-au găsit valori cerebrale anormale de *colină* (precursorul acetilcolinei) la autopsia unor pacienţi cu depresie, reflectând probabil anomalii ale compoziţiei fosfolipidelor celulare. Neuronii colinergici interacţionează cu toate cele trei sisteme monoaminergice. Agoniştii şi antagoniştii colinergici au efecte asupra simptomelor

depresive, agoniştii pot produce letargie, anergie şi lentoare psiho-motorie la subiecţi sănătoşi şi pot amplifica simptomele din depresie.

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) are efect inhibitor asupra căilor ascendente monoaminergice, mai ales asupra sistemelor mezocortical şi mezolimbic. Reducerea nivelului GABA a fost observată în plasma, LCR-ul şi creierul pacienţilor cu depresie, iar studii pe animale au asociat stresul cronic cu reducerea GABA.

Aminoacizii glutamat şi glicină au rol de neurotransmiţători excitatori şi inhibitori în SNC. Glutamatul şi glicina se leagă de situsuri asociate receptorilor NMDA (N-metil-D-aspartat), iar glutamatul în asociere cu hipercortizolemia poate media efectele neurocognitive din depresia recurentă severă. Pe de altă parte, s-a constatat o creştere a concentraţiei de glutamat în cortexul occipital şi, post-mortem, în cortexul frontal. Receptorii glutamatergici NMDA (N-methyl-D-aspartat) pot deveni de aceea ţinte terapeutice care să genereze efectul antidepresiv sub acţiunea Ketaminei (Zarate, 2006), Riluzolului (Sanacora, 2007), Lamotriginei (Calabrese, 1999) care blochează eliberarea glutamatului şi ar putea deveni antidepresive utile în depresia bipolară (Calabrese, 1999) sau tratamente de augmentare în depresia unipolară. O altă ipoteză conferă glutamatului rol de modulare a răspunsului la ISRS datorită corelării observate între anumite variante genetice ale receptorului glutamat de tip acid kainic şi răspunsul antidepresiv la Citalopram.

2. Ipoteza neuroendocrină

S-ar datora probabil variaţiilor acţiunii aminelor biogene la nivelul hipotalamusului (în depresie creşte cortizolul prin hiperactivitatea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale). Se asociază diminuarea TSH, FSH, GH, LH şi a testosteronului. Alterări durabile ale răspunsurilor neuroendocrine şi comportamentale pot să rezulte din stresul timpuriu sever. Studii pe animale indică alterarea răspunsului la stres chiar în cazul deprivării materne tranzitorii. În cazul depresiilor umane s-au regăsit traume precoce asociate cu hiperactivitatea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale şi cu modificări structurale ale cortexului cerebral sub forma atrofiei sau scăderii volumului. Hipercortizolemia în depresie sugerează una sau mai multe dintre următoarele perturbări centrale: scăderea inhibiţiei serotoninergice, scăderea *feedback*-ului inhibitor hipocampic, eliberarea crescută de noradrenalină, acetilcolină sau hormon de eliberare corticotrop (CRH). Creşterea activităţii axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale este identificată la 20-40% dintre pacienţii depresivi ambulatori şi la 40-60% dintre cei internaţi.

3. Factorii neurotrofici

BDNF *(brain–derived neurotrophic factor)* este redus în depresie, cu efect asupra neurogenezei şi reducerea volumului hipocampic. Stresul şi hipercortizolismul ar induce atrofia hipocampului, reducerea plasticităţii sinaptice prin scurtarea dendritelor (Sapolsky, 2000). Tratamentul antidepresiv cronic creşte efectul factorilor

neurotrofici, neurogeneza, volumul hipocampului (Thome, 2002), ceea ce ar explica latenţa, de câteva săptămâni, a apariţiei efectului antidepresiv. ECT şi stimularea transcraniană repetitivă ar avea efect asemănător pe model animal.

4. Ipoteza genetică

Ipoteza genetică se bazează pe frecvenţa crescută de 2-3 ori a depresiei la rudele de gradul I ale pacienţilor, pe concordanţa de 50% a apariţiei bolii la gemenii monozigoţi, faţă de 20% la dizigoţi.

Riscul pentru tulburări afective la rudele de gradul I ale pacienţilor cu tulburare depresivă majoră, este de trei ori mai mare decât în populaţia generală, dar mai mic decât pentru tulburarea bipolară. Copiii părinţilor cu tulburare bipolară constituie un grup cu risc crescut 15-35%. Studii pe gemeni au arătat o concordanţă de 69% la monozigoţi faţă de 13% la dizigoţi, la bipolari şi 40% faţă de 11% la unipolari. Studiile de genetică moleculară arată că ar fi implicat braţul scurt al cromozomului 11 şi poate cromozomul X.

5. Factorii psiho-sociali

Clinic s-a observat frecvent *asocierea stresului de mediu şi evenimentelor existenţiale stresante* cu tulburările afective mai ales la debutul acestora. Una din explicaţiile propuse a fost că s-ar produce modificări biologice cerebrale durabile la acest prim episod asociat cu factori de stres, care vor altera funcţionarea sistemelor de neurotransmiţători şi de semnal intraneuronal, mergând până la pierdere neuronală şi reducere excesivă a conexiunilor sinaptice. Astfel persoana respectivă va prezenta ulterior un risc crescut de episoade dispoziţionale chiar fără reapariţia factorilor stresori. Cele mai multe date converg în evidenţierea asocierii dintre depresie şi pierderea unui părinte înaintea vârstei de 11 ani, iar dintre factorii de stres actual cei mai incriminaţi sunt pierderea partenerului şi pierderea locului de muncă. În ceea ce priveşte *personalitatea*, nu s-a descris o anume trăsătură sau tip de personalitate care să predispună la depresie, dar se poate spune că personalităţile *borderline*, histrionică şi obsesiv-compulsivă au un risc mai mare decât tulburările de personalitate antisocială sau paranoidă. Semnificaţia stresorilor este, de asemenea, importantă: mai frecvent se asociază cu depresia acei factori pe care pacientul îi trăieşte ca reflectând negativ autostima acestuia.

6. Ipoteza cognitivă a depresiei

Din perspectiva *teoriei cognitive*, depresia este consecinţa distorsiunilor cognitive (Beck, 1979), care provoacă şi menţin depresia: autopercepţia negativă, tendinţa de a percepe lumea exterioară ca ostilă şi expectaţiile de suferinţă şi eşec pentru viitor. Aceste distorsiuni cognitive („gânduri negative automate" tranzitorii) ar fi latente şi activate de un eveniment de viaţă negativ, dar şi de rememorări ale unor experienţe

individuale anterioare. Nu sunt fenomene inconştiente de vreme ce individul le recunoaşte în cursul terapiei cognitive. „Schemele cognitive globale şi invariante" şi „triada cognitivă negativă" *(helplessness, hopelessness, worthlessness)* sunt alte mecanisme care conferă perspectiva depresivă asupra propriului eu, asupra lumii şi viitorului. Beck postulează influenţa negativă a cogniţiilor asupra comportamentului prin dezvoltarea unor *pattern*-uri comportamentale auto-restrictive care îl fac pe individ să-şi reducă proprile demersuri spre experienţe pozitive, constructive, auto-abandonându-se trăirii depresiei. Seligman (1975), Abramson (1989) au dezvoltat modelele cognitive ale „neajutorării şi lipsei de speranţă învăţate" care explică depresia ca trăire interioară derivată din „stilul depresogenic de atribuire" prin care individul generalizează şi permanentizează percepţia stresantă a oricărui eveniment de viaţă. Neajutorarea învăţată pune accent pe blocarea capacităţii de reacţie şi apărare după evenimente traumatizante care au determinat scăderea auto-stimei, deficitul motivaţional cognitiv şi deficitul emoţional.

Evoluţie

Evoluţia este recurentă de regulă, chiar cronică în unele cazuri (25%). Se acceptă probabilitatea recurenţei în funcţie de numărul episoadelor anterioare: riscul de recurenţă după un episod este de până la 50%, după două episoade de 50-90%, după trei sau mai multe episoade de peste 90%.

Remisiunea poate fi incompletă, cu simptome reziduale, subsindromale. Studii de *follow-up* au găsit, după un an, la 30% dintre pacienţii trataţi, simptome depresive, după doi ani la 18% şi la 12% după 5 ani.

Media episoadelor în cursul vieţii este de patru episoade. Aproximativ 30% au doar un episod în timpul vieţii; 70% au cel puţin 2 până la 5-6 episoade. Intervalul mediu dintre episoade scade cu creşterea numărului episoadelor (de la 6 ani după două episoade, la 2 ani după trei episoade). Remisiunea completă după un episod apare la 50% din cazuri în 6 luni.

Peste jumătate dintre pacienţi recad înainte de a se împlini un an de la discontinuarea tratamentului antidepresiv. Această proporţie creşte la cca 74% în al doilea an, la 85% în al treilea an după întreruperea tratamentului.

Menţinerea tratamentului antidepresiv reduce substanţial riscul de recurenţă al episoadelor depresive. Pacienţii care au avut două episoade în interval de 5 ani sau trei episoade în cursul vieţii ar trebui să menţină tratamentul antidepresiv indefinit.

Depresia şi suicidul. Riscul pentru suicid în depresia majoră este de 20 de ori mai mare decât în populaţia generală. 60% din cei care se sinucid au un istoric de depresie majoră (Harris, 1997). 8% din cei cu acest diagnostic vor încerca, cândva în viaţă, să se sinucidă (*id.*). Această proporţie creşte la cei cu comorbidităţi anxioase (25% la depresivii cu comorbiditate de tulburare de panică, 38% la cei cu comorbiditate de sindrom post-traumatic de stres).

Diagnostic diferenţial

– *Depresia de doliu* începe la 2-3 săptămâni după decesul persoanei semnificative şi se rezolvă în 6-8 săptămâni; dacă persista mai mult de 2 luni, se va pune diagnosticul de episod depresiv major (cu debut reactiv); sunt absente simptomele cognitive (sentimentele de auto-devalorizare, idei suicidare, ideile prevalente/delirante de auto-învinovăţire), deteriorarea funcţională.

– Depresia asociată unei *boli somatice* (cardio-vasculare, post-infarct miocardic, post-stroke, Parkinson, diabet, boli endocrine, artrita reumatoidă, boala Lyme, după tratamentul cu interferon, neoplasm pancreatic sau alte forme) debutează după instalarea acestei boli somatice; sunt necesare consulturi interdisciplinare şi examene complementare.

– Depresia comorbidă unei *alte tulburări psihice*. Peste 50% dintre pacienţii cu depresie majoră au şi o altă comorbiditate psihică: tulburarea anxioasă generalizată (se întâlneşte la 60% dintre cei cu comorbiditatea depresie-anxietate), alte tulburări anxioase, distimia (dubla depresie), dependenţe de substanţe psihoactive, depresia după un episod acut de schizofrenie, simptome depresive la un pacient vârstnic care pot mima o demenţă *(pseudodemenţă)*. În acest ultim caz simptomele depresive precedă simptomele aparent cognitive, pacientul reclamă şi sesizează slăbirea intelectuală, pierderile de memorie, ca şi familia (pe când în cazul demenţei pacientul le ascunde, uneori nici familia nu le sesizează din acest motiv). Depresivul foloseşte răspunsuri de tipul „nu ştiu", cel cu demenţă de tip încearcă cu orice preţ să răspundă, de obicei eronat, depresivul are şi perioade bune de funcţionare, iar comportamentul este incongruent cu aşa-zisele tulburări cognitive, pe când dementul este nefuncţional, comportamentului trădează deteriorarea intelectuală. În tulburarea distimică, simptomele depresive minore persistă pe perioada a doi ani, în care pacientul are mai multe zile cu dispoziţie distimică decât fără, peste care la un moment dat se poate suprapune depresia majoră *(depresia dublă)*.

– *Demenţa* în care există o perioadă premorbidă cu declin cognitiv şi aspect clinic care sugerează depresia.

– Faza depresivă din *tulburarea schizoafectivă*.

– *Depresia bipolară* este un diagnostic crucial în faţa unei depresii, al cărui diagnostic diferenţial de tulburările de mai sus a fost făcut, pentru că are consecinţe importante pentru tratament. De aceea acest diagnostic diferenţial trebuie luat în consideraţie ori de câte ori ne aflăm în faţa unui pacient depresiv. Diagnosticul de depresie bipolară este adesea omis în favoarea celui de depresie unipolară, deşi numeroase studii au găsit depresia bipolară mai frecventă în cohortele de pacienţi depresivi. Un studiu a găsit 73% din 500 de pacienţi depresivi diagnosticaţi eronat cu depresie unipolară, deşi erau bipolari, iar 24% şi, respectiv 35% (la o a doua evaluare, 10 ani mai târziu) dintre ei au aşteptat peste zece ani pentru a fi diagnosticaţi corect, ca bipolari (Lish, 2003). Anumite simptome sunt mai evidente în această formă de depresie: insomnia, hiperfagia, lentoarea motorie, anxietatea, labilitatea

afectivă, riscul suicidar, factorii psihotici. Simptomele depresive din depresia bipolară sunt în general mai severe decât în depresia monopolară. Debutul mai precoce, o istorie de viaţă cu schimbări multiple, remisiuni remarcabil de rapide, la scurtă vreme după iniţierea tratamentului antidepresiv, sau apariţia insomniei după acesta pot sugera bipolaritatea. Rolul anamnezei şi al istoricului familial sunt importante şi trebuie detaliate cu insistenţă şi repetat de la aparţinătorii pacientului, urmărindu-se şi antecedentele heredo-colaterale, în care se pot descoperi cazuri de bipolaritate. Mai ales în cazul tulburării bipolare de tip II, episoadele hipomaniacale sau de elaţie (activitate fizică şi psihică mai crescute, uşoară tendinţă spre vorbărie, somn mai redus, dispoziţie crescută, iritabilă, comportament social mai dezinhibat) sunt uşor ignorate de toţi, pacient şi familie, fiind inventariate ca eutimie, ca perioade normale. Hantouche, Akiskal ş.a. (1998) au descoperit 40% de bipolari într-un lot de depresivi, în care iniţial evaluaseră că 22% sunt depresivi bipolari, după ce au căutat mai aplicat episoadele hipomaniacale din istoricul personal al pacienţilor. Alte studii confirmă un procent de 49-50% de depresivi bipolari printre depresivi în general.

Tratament

67% dintre pacienţii depresivi răspund bine (prezintă o reducere de cel puţin 50% a simptomelor pe scala Hamilton pentru depresie) după 8 săptămâni de tratament, dar 33% nu răspund la tratamentul antidepresiv.

În general două treimi dintre pacienţi răspund la orice tratament antidepresiv.

Dacă se încearcă succesiv diferite tipuri de tratamente antidepresive sau combinaţii de antidepresive, rata răspunsului creşte la cel puţin 90%.

Până la jumătate din pacienţi pot atinge remisiunea completă după 6 luni de tratament şi cel puţin două treimi dintre respondenţi se vor remite dacă tratamentul va fi continuat până la 2 ani.

Antidepresivele reduc semnificativ rata recăderilor în primele 6-12 luni consecutive apariţiei răspunsului terapeutic la antidepresive: doar 10-25% dintre pacienţi recad dacă ei continuă tratamentul antidepresiv care a produs răspunsul terapeutic, faţă de 50% cât recad dacă tratamentul antidepresiv este înlocuit experimental cu *placebo*. Aceste date sunt produse de studiile clinice randomizate şi *placebo* controlate, ceea ce face ca ele să fie orientative pentru clinician în sensul alegerii unor opţiuni şi strategii terapeutice care însă nu ajung totdeauna să fie aplicabile întocmai în practica obişnuită. Realitatea cu care se confruntă clinicianul nu este nici pe departe atât de omogenă ca aceea a studiilor randomizate, ci este formată din pacienţi cu simptomatologii şi istorii clinice şi de viaţă diverse, neomogene, ceea ce face ca aderenţa lor la tratament să fie inegală, discontinuarea tratamentului fiind, din păcate, frecventă.

Terapia de menţinere este necesară:

– la bolnavii care au avut cel puţin două episoade;

– după un prim episod anterior la tineri şi vârstnici;
– la cei cu episoade lungi şi cu evoluţie cronică;
– la cei cu remisiuni incomplete.

Tratamentul depresiei comportă mai multe perioade:

a. Perioada acută durează 6-12 săptămâni sau mai mult şi are ca obiective evaluarea riscului suicidar, remisiunea simptomelor, monitorizarea răspunsului terapeutic, obţinerea funcţionării socio-profesionale anterioare apariţiei depresiei. Obiectivele se realizează prin alegerea antidepresivului, evaluarea oportunităţii psihoterapiei, stabilirea alianţei terapeutice, psihoeducaţie.

b. Perioada de menţinere – durează cel puţin 6 luni după obţinerea remisiunii şi are ca obiective prevenirea recăderii, eventual, şi a recurenţei, reabilitarea, monitorizarea de durată a remisiunii pentru surprinderea precoce a riscului recurenţei. Obiectivele se realizează prin stabilirea dozelor de menţinere a antidepresivului (antidepresivelor), managementul efectelor secundare, consolidarea alianţei terapeutice, psihoeducaţie.

Prezentăm sintetic abordarea terapeutică în funcţie de stadiile evolutive ale depresiei.

TRATAMENTUL ACUT AL FAZEI DEPRESIVE

Simptome depresive uşoare: nici un tratament dacă episoadele depresive anterioare nu au evoluat către o depresie cronică/severă; reevaluare la 2 săptămâni şi tratarea în caz de agravare/persistenţă a simptomelor, ca şi cum ar fi vorba despre o depresie severă.

Simptome depresive moderate/severe: se vor evita antidepresivele cu potenţial de viraj al dispoziţiei (triciclicele). Se vor utiliza, în următoarea succesiune:

- Un SSRI
- Quetiapină la pacienţii fără tratament antimaniacal cu antipsihotice
- În caz de absenţa răspunsului la tratament al depresiilor moderate: tratament psihologic structurat.

Precauţii ale prescripţiei şi întreruperii antidepresivelor:

- În caz de cicluri rapide, de episoade hipomaniacale recente sau de ciclotimie rapidă NU se prescriu antidepresive;
- În caz de akatisie sau de stare de excitaţie, tratamentul antidepresiv se va administra doar după analiza atentă clinică a oportunităţii lui;
- În caz de remisiune sau ameliorare semnificativă timp de 8 săptămâni tratamentul antidepresiv trebuie diminuat progresiv, în decurs de mai multe săptămâni, cu conservarea profilaxiei antimaniacale pentru evitarea virajului maniacal (în cazul depresiei bipolare).

Rezistenţa la tratament şi simptome psihotice:

Dacă nu apare răspunsul la antidepresive se va reevalua starea pacientului pentru depistarea unui eventual abuz de substanţe, prezenţei unui stres psiho-social, asocieri secundare. Pot fi următoarele opţiuni terapeutice:

- Creşterea dozei antidepresivului.
- Terapie psiho-socială individuală.
- Schimbarea antidepresivului.
- Augmentare cu Olanzapină/Quetiapină.
- Sau cu săruri de litiu.
- În caz de simptome depresive şi psihotice simultane se augmentează doza de antipsihotic (Olanzapină/Quetiapină/Risperidonă/Amisulprid/Sulpirid/ Aripiprazol etc.).
- În cazuri particulare de mare severitate: terapie electroconvulsivantă.

TULBURAREA BIPOLARĂ

D. Prelipceanu

Psihoza maniaco-depresivă (Kraepelin,1896, 1899) este denumită în clasificările actuale tulburare bipolară. Descrierea clinică clasică este însă şi astăzi valabilă, cel puţin în liniile ei definitorii. Tulburarea constă fie în succesiunea *episoadelor depresive* (simptomatologic similare cu tabloul din depresia unipolară) cu *episoade maniacale*, fie doar în succesiunea mai multor episoade maniacale. Toţi pacienţii care prezintă clinic un episod maniacal, hipomaniacal, mixt (ca şi cei care asociază la episodul de tip maniacal, hipomaniacal, mixt, unul depresiv) sunt consideraţi bipolari.

În 1966, Angst şi Perris au publicat în mod independent rezultatele concordante ale studiilor familiale pe care le-au întreprins în Elveţia, respectiv Suedia, pe pacienţi cu tulburări afective, statuând cu argumente genetice conceptele astăzi unanim acceptate ca distincte, de depresie unipolară şi tulburare bipolară.

Se disting mai multe tipuri de boală bipolară:

– tip I (cel puţin un episod de manie şi unul sau mai multe episoade de depresie sau episoade mixte, toate de intensitate clinică ce necesită spitalizare);

– tipul II (faza maniacală a bolii este înlocuită cu hipomania, care nu necesită internare, sau chiar nu este sesizată, în timp ce faza depresivă se manifestă clinic);

– tipul cu ciclizare rapidă (Dunner, Fieve, 1974) este caracterizat de cel puţin 4 cicluri de schimbări de faze afective pe an;

– stările mixte („mania disforică" descrisă încă de Kraepelin) pot fi stări tranzitorii în cadrul tipului I sau pot constitui o formă de sine stătătoare care constă în prezenţa criteriilor episodului maniacal simultan cu cele ale episodului depresiv (cu

excepţia criteriului duratei) în fiecare zi, timp de cel puţin o săptămână. Episoadele mixte a căror apariţie a fost facilitată de un tratament antidepresiv, TEC sau terapie cu lumină trebuie desigur excluse şi nu pot susţine un diagnostic de tulburare afectivă I.

În descrierile clasice şi în cele didactice mania se subînţelege ca fiind opusul semiologic al depresiei. În clinică, dar şi în studiile clinice care evaluează cu scale clinice episoadele afective s-a observat că episoadele hipomaniacale/maniacale au şi simptome disforice şi invers, cele depresive conţin, aparent paradoxal, simptome din seria expansivă, mai mult sau mai puţin izolate. Acest fapt trebuie căutat în analiza semiologică a oricărei depresii, pe care o credem unipolară, pentru că poate deveni un bun argument de diagnostic diferenţial cu depresia bipolară. În fapt, episoadele tulburării bipolare nu sunt totdeauna atât de pure pe cât pot fi uneori etichetate (Bauer, 2005).

Deşi DSM IV – TR nu face o distincţie simptomatologică între depresia unipolară şi cea din boala bipolară, Akiskal (1983) descrie hipersomnia şi inhibiţia motorie ca fiind mai frecvente în faza depresivă din tulburarea bipolară, pe când în cea unipolară ar predomina insomnia şi agitaţia psiho-motorie.

Episodul maniacal

Episodul maniacal se caracterizează prin următorul tablou clinic: dispoziţie iritabilă/euforică ce durează de cel puţin o săptămână, la care să se asocieze 4 (dacă e iritabilă), respectiv 3 din următoarele 7 semne cardinale ale maniei:

1. distractibilitatea;
2. insomnia (diferă de insomnia din depresie care echivalează cu scăderea duratei somnului şi oboseala consecutivă; în manie, scade nevoia de somn, pacientul nefiind afectat în nivelul de energie, care e chiar crescut);
3. sentimentul de mărire şi grandoare care este consecinţa inflaţiei auto-stimei (variază de la încredere crescută în forţele proprii până la intensitatea delirantă);
4. fuga de idei;
5. hiperactivitate (socială, sexuală, profesională);
6. logoreea;
7. dezinhibiţie (verbală, sexuală, în maniera de a şofa, în cheltuirea banilor, în iniţiative neaşteptate de a călători).

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial al episodului maniacal constă în eliminarea maniei secundare următoarelor cauze:

- abuzul de substanţe, intoxicaţie sau sevraj (alcool, amfetamine, cocaină);
- medicaţie (steroizi, antidepresive, L-dopa, amfetamine, ACTH, barbiturice);
- boli neurologice (scleroza multiplă, sindromul de lob frontal, stroke, epilepsie temporală, traumatism cerebral, demenţe subcorticale, encefalită boala Huntington, paralizie pseudobulbară);
- boli endocrine (sindrom Cushing, hipertiroidism);
- infecţii (encefalita HIV, herpes, sifilis, encefalite virotice);
- boli autoimune.

Epidemiologie

Prevalenţa bolii bipolare pe durata vieţii este de aproximativ 1%. Studii mai recente, care includ şi tulburări din spectrul bipolar indică o prevalenţă de 1,6 până la 3,7%, iar altele dau pentru tulburările din tot spectrul bipolar un procent de peste 7%. Este la fel de răspândită la femei ca şi la bărbaţi. Totuşi, tulburarea bipolară de tip II, în care predomină episoadele de tip depresiv, pare să fie mai frecvent întâlnită la femei. Subtipul cu ciclizare rapidă e mai des întâlnit la femei.

Debutul se situează între 15 şi 20 de ani (vârsta medie 19 ani). Debutează rar după 40 de ani şi dacă totuşi apare, trebuie suspectate cauze organice. Debutul tulburării bipolare este ceva mai târziu la femei decât la bărbaţi. Astfel, 48% dintre bărbaţi au un debut sub 25 de ani, iar 80% sub 30 de ani, pe când 33% dintre femei au un debut sub 25 de ani şi 63% sub 35 de ani. 6% din indivizii cu boală bipolară fac o comorbiditate cu abuz de substanţa psihoactivă.

Subtipuri ale tulburării bipolare (DSM IV-TR):

1. *tulburarea bipolară I* în care un pacient trebuie să aibă cel puţin un episod maniacal cu (sau fără) istoric personal al unui episod depresiv;

2. *tulburarea bipolară II,* în care nu s-a identificat un episod maniacal, ci cel puţin unul depresiv şi cel puţin unul hipomaniacal;

3. *ciclotimia:* numeroase perioade hipomaniacale şi subdepresive alternate pentru cel puţin 2 ani; perioadele hipomaniacale să nu implice afectarea funcţionalităţii bolnavului şi să nu necesite internarea; în această perioadă de 2 ani pacientul nu trebuie să fie diagnosticat cu episod depresiv/maniacal/mixt;

4. *mania pură:* dispoziţie iritabilă/euforică;

5. *manie mixtă:* episoade mixte cu dispoziţie depresivă;

6. *tulburarea bipolară cu cicluri rapide:* cel puţin patru episoade (de orice fel, depresive/maniacale) într-un an.

Un concept care unifică pasajul diferitelor forme clinice între extremele, clar delimitate, de depresie şi manie psihotică, evoluând periodic este cel de *spectru bipolar* (Goodwin, Jamison,1987; Akiskal, 2002), care mai cuprinde *tulburarea ciclotimică,* variantă atenuată, ca magnitudine, a fiecăreia din fazele bipolare şi tulburarea afectivă bipolară cu *ciclizare rapidă* (cel puţin 4 cicluri/an). *Spectrul bipolar* (Akiskal,

Pinto; 1999, Akiskal, 2002) este un termen adiţional, care nu este inclus deocamdată în nici o clasificare oficială. Include, după aceşti autori, pacienţi cu depresie şi manie, hipomanie, scurte perioade de hipomanie recurente sau unice, ciclotimie, adică toate formele complete/incomplete de tulburări bipolare. Autorii includ o multitudine de forme bipolare, care se pot întâlni în clinică la o analiză semiologică şi anamnestică amănunţită (tulburarea bipolară I, II, tulburarea bipolară III ce constă în episoade depresive clinice fără hipomanie, dar cu temperament hipertim, depresia cu hipomanie tardiv manifestată, depresia cu episoade hipomanice spontane, depresia suprapusă pe temperamentul ciclotimic, hipomania provocată de antidepresive, bipolaritatea asociată abuzului de stimulante, depresia hipertimică şi chiar tulburarea schizo-afectivă cu evoluţie bipolară). „Continuumul psihotic" al întâlnirii în plan clinic a „spectrului schizofren" cu cel bipolar este comentat de Lăzărescu (2010) cu argumentele moderne ale suprapunerii, sugerate şi de studii catamnestice sau familiale, celor două tipuri de patologii (schizofrenie şi bipolaritate), între care tulburarea schizo-afectivă ar fi un fel de punte de legătură, argumente reţinute de mulţi autori (Tsuang, 1998; Marneros, 2007).

Etiologie*

A. *Ipoteza Kindling* asimilează modelul epilepsiei. Constă în stimularea repetată subliminală neuronală care generează potenţial de acţiune şi, ca în epilepsie, la nivel cerebral – o descărcare hipersincronă neuronală generalizată. Cu cât episoadele ar fi mai precoce, cu atât ar fi mai dese (ceea ce ar reproduce modelul epilepsiei). Ipoteza are un solid argument în eficacitatea medicaţiei anticonvulsivante moderne utilizată chiar în intervenţia de primă linie în tulburarea bipolară (Carbamazepina, Valproat), devenită clasa medicaţiei stabilizatoare a dispoziţiei în psihiatrie.

B. *Ipoteza monoaminică* susţine că nivelul DA nA ar fi crescut în sistemul limbic. Ipotezele privind cauza biochimică a maniei subliniază excesul relativ de noradrenalină şi posibil dopamină, cu deficite privind disponibilitatea 5-HT şi Ach. În mare se poate spune că depresia apare ca o consecinţă a deficitului de amine biogene, iar mania se datorează unui exces al acestor amine la nivelul sinapselor centrale. Nu s-a raportat ca un agonist 5-HT să dea o exacerbare a simptomelor spre manie la cei cu hipomanie, ceea ce ar sugera că un stimul serotoninergic ar putea declanşa un episod maniacal, dar nu este în sine suficient. Dacă în depresie, captarea 5-HT plachetară e redusă, în manie captarea e crescută înainte de tratament şi se normalizează la cei vindecaţi. Agenţii dopaminomimetici ca amfetamina, piribedilul, bromocriptina şi L-dopa pot iniţia mania la pacienţii predispuşi, în timpul remisiunii. Altă dovadă a implicării sistemului dopaminergic vine din eficacitatea NL (antagonişti dopaminergici) care atenuează eficient simptomele maniei. Foarte

* Paragraf redactat în colaborare cu dr. Maria Ladea.

puţină atenţie s-a acordat sistemului colinergic. Există date experimentale care demonstrează că medicamentele colinomimetice şi anticolinesterazele au proprietăţi antimanice cu toate că efectele sunt de scurtă durată. Efectele acestora constau în reducerea simptomelor afective de nucleu şi a componentei locomotorii a afecţiunii, dar nu şi a ideilor de grandoare şi expansivitate.

Oscilaţiile dispoziţiei au fost corelate şi cu activitatea neuronală anormală, asociată unui flux ionic crescut, făcându-se o paralelă cu statusul de ictus. Ipoteza se referă la un flux ionic crescut, prin canalele mediate de voltaj, care poate fi asociat instabilităţii dispoziţionale şi în special cu mania. Atunci când dopamina este eliberată în exces, în mod simultan, poate apărea un episod maniacal psihotic.

C. *Ipoteza genetică* arată – aşa cum rezultă din studiile pe gemeni – că ar fi responsabilă de 60% din heritabilitatea bolii bipolare, restul de 40% datorându-se influenţelor mezologice.

Riscul transmisiei genetice a tulburării bipolare I

a. părinte cu tulburarea bipolară I	25%
b. ambii părinţi cu tulburarea bipolară I	50-75%
c. geamăn MZ cu tulburarea bipolară I	33-90%
d. geamăn DZ cu tulburarea bipolară I	5-25%

D. Printre anomaliile neuroanatomice întâlnite la pacienţii cu tulburare bipolară se numără: hiperdensităţi în substanţa albă, lărgire ventriculară şi a şanţurilor, modificări în structurile limbice, anomalii frontale şi prefrontale. Hiperdensităţi întâlnite la nivelul substanţei albe constituie cea mai frecventă modificare din tulburarea bipolară, în special la cei cu tulburare bipolară de tip I. Aceste modificări sunt asociate cu afecţiuni cerebrovasculare şi cu îmbătrânirea, însă au fost raportate la copii sau adolescenţi cu debut timpuriu de tulburare bipolară. Aproximativ o pătrime dintre pacienţii cu tulburare bipolară prezintă un grad de atrofie corticală sau cerebelară. Lărgirea şanţurilor în zona cerebelară pare a fi mai specifică tulburării bipolare decât schizofreniei. În ceea ce priveşte lărgirea ventriculară, aceasta a fost corelată mai degrabă cu evoluţia şi cu prezenţa simptomelor psihotice. Modificările la nivelul structurilor limbice sunt subtile şi se referă la creşterea volumului amigdalei sau nucleului caudat. Studiile au indicat şi o atrofie a substanţei cenuşii în zona frontală, prefrontală şi la nivelul cingulului.

E. *Alţi factori etiologici*

a. La femei, tulburarea bipolară poate fi asociată cu anumite perioade ale ciclului reproductiv. Dintre femeile cu tulburare bipolară, 66% pot prezenta exacerbări ale simptomatologiei în perioada premenstruală şi menstrual. O pătrime dintre femeile cu tulburare bipolară prezintă depresie în perioada premenstruală. În perioada postpartum femeile cu risc de tulburare bipolară prezintă şi un risc crescut de debut al bolii, iar cele care suferă de această afecţiune au o probabilitate mai mare de recădere.

b. Unii pacienţi cu afecţiuni tiroidiene au un risc crescut de tulburare bipolară. Este cunoscut că hormonii tiroidieni au un impact important asupra metabolismului cerebral şi activării neuronale. De exemplu, T3 poate creşte şi accelera răspunsul antidepresiv la triciclice, la pacienţii cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament. Pacienţii cu tulburare bipolară prezintă o incidenţă crescută a anticorpilor antitiroidieni, în comparaţie cu alte tulburări afective.
c. Dintre factorii de mediu, au fost studiate evenimentele stresante, care pot favoriza recăderile. Astfel, chiar dacă evenimentele sunt pozitive ele pot precipita un episod maniacal. Totodată, perturbările ritmului somn/veghe pot precipita mania, hipomania sau stările mixte.

F. Afectarea neurocognitivă în tulburarea bipolară a fost pusă în evidenţă mai recent decât în schizofrenie. Pacienţii cu tulburare bipolară pot prezenta deficite neurocognitive semnificative şi persistente. În afara episoadelor acute, funcţionarea intelectuală generală este în mare parte păstrată şi nu par să fie diferenţe majore între funcţionarea cognitivă a pacienţilor cu tulburare bipolară, faţă de cei cu tulburare depresivă majoră, de exemplu. În comparaţie cu pacienţii cu schizofrenie, cei cu tulburare bipolară, aflaţi în remisiune, au performanţe mai bune, dar acest fapt nu este valabil în timpul episoadelor acute. În timpul episoadelor pacienţii prezintă: tulburări ale atenţiei (de exemplu, de susţinere a atenţiei), afectarea funcţiilor executive (planificarea, abstractizarea), tulburări ale memoriei. De remarcat că uneori tulburările de atenţie pot persista şi după remisiune. Performanţele pacienţilor la testarea funcţiilor de execuţie pot fi bune la cei cu remisiune completă şi pot fi afectate la cei care prezintă simptome reziduale. Studii recente arată faptul că există afectări cognitive multiple chiar şi la pacienţii eutimici, ceea ce i-a făcut pe unii autori să vorbească despre aceste deficite ca de *markeri* nu doar de schizofrenie, ci şi de tulburare bipolară. Astfel, la pacienţii eutimici, poate fi afectată memoria verbală şi cea spaţială. Din perspectiva acestor deficite cognitive, au fost elaborate modele cognitive, care ar putea explica, în parte, apariţia şi simptomele tulburării bipolare. Modelul de sensibilizare comportamentală se referă la faptul că repetarea aceleiaşi doze de stimulant psihomotor sau agonist poate întări un comportament. Modelul excitaţiei face o paralelă cu faptul că prin repetare, timp de mai multe zile, un stimul electric subliminar, aplicat la nivel cerebral, poate deveni supralimiar şi determina un răspuns, ca în epilepsie. Acest model poate fi corelat cu ipoteza Kindling, amintită mai sus. În mod teoretic, stimularea sau excitaţia poate explica faptul că simptomele unei persoane devin mai frecvente şi severe în timp, fără să se accentueze şi factorul precipitant iniţial. Astfel, în tulburarea biploară cu debut timpuriu, existenţa unor factori stresanţi la subiecţii cu predispoziţie genetică pot constitui factori precipitanţi pentru un episod, însă ulterior nu mai este necesară o influenţă de mediu pentru apariţia altor episoade. Mecanismele pot explica parţial influenţa anumitor medicamente asupra evoluţiei tulburării bipolare. De exemplu, carbamazepina, care este timostabilizator şi antiepileptic, ar putea acţiona prin proprietăţile de desensibilizare şi

antiexcitatorii asupra neuronilor limbici. Pe de altă parte, antidepresivele, prin excitare, pot determina dezvoltarea ciclurilor rapide.

Evoluţia

Tulburarea bipolară este recurentă prin definiţie. De aceea, după remisiunea primului episod maniacal, tratamentul de întreţinere va fi menţinut pe termen lung. Există o relaţie sezonală, episoadele maniacale apar mai frecvent vara, cele depresive iarna sau vara. Când episoadele apar exclusiv în relaţie cu anotimpurile, vorbim de tulburarea afectivă sezonală. Când succesiunea episoadelor este depresia – iarna şi hipomania – primăvara, tulburarea afectivă sezonală se încadrează în criteriile subtipului de tulburare bipolară II.

Unii pacienţi fac câteva episoade depresive majore înaintea primului episod maniacal / hipomaniacal. De aceea diagnosticul diferenţial cu depresia bipolară este extrem de important, dar şi la fel de dificil. Istoricul personal (descoperirea unui episod de elaţie) sau familial sunt surse posibile de rezolvare a acestui diagnostic diferenţial. Alteori el este imposibil.

Episoadele depresive netratate se pot prelungi până la 6-12 luni, spre deosebire de cele maniacale netratate (3-6 luni). Remisiunea este de obicei completă între episoade, incidenţa pe sexe fiind aproximativ egală. Deoarece pacienţii care au exclusiv manie sunt rari, ei seamănă din punctul de vedere al istoricului familial, al personalităţii premorbide, vârstei de debut, prognosticului pe termen lung, cu cei care suferă cel puţin ocazional de episoade de depresie; aceşti pacienţi sunt clasificaţi ca bipolari. Debutul este mai precoce comparativ cu tulburarea depresivă majoră, evoluţia mai trenantă, cu remisiuni mai scurte, comorbiditate mai crescută cu abuzul de substanţe psiho-active. Prognosticul este mai incapacitant profesional, familial.

Odată cu înaintarea în vârstă sau fără tratament adecvat perioadele simptomatice (fazele depresive şi maniacale) cresc în durată, iar cele asimptomatice (interfazice) scad, evoluţia generală înrăutăţindu-se.

Tratament

Tratamentul urmăreşte, în fazele acute ale episoadelor, remisiunea lor, iar în perioada interfazică, menţinerea remisiunii şi prevenirea recăderii printr-un tratament stabilizator al dispoziţiei, pe termen lung.

TRATAMENTUL ACUT AL FAZEI MANIACALE / HIPOMANIACALE

La pacienţi fără tratament anterior pe termen lung

- Atipice: Olanzapină/Quetiapină/Risperidonă în caz de simptome severe/ asociate cu elemente psihotice/perturbaţii comportamentale severe;

- Lithium/Valproat la cei complianţi, cu răspuns anterior bun la aceste medicamente. Se începe cu minimum de doze;
- Valproat contraindicat la femei la vârsta procreerii;
- Litiu contraindicat la subiecţii cu simptome severe pentru că acţiunea sa este mai lentă decât a Atipicelor/Valproatului;
- Absenţa răspunsului terapeutic la Atipice → augmentare cu Li / Valproat;
- În caz de tulburări comportamentale acute se poate introduce de la început un supliment de BDZ (Lorazepam).

La pacienţi cu tratament anterior pe termen lung

- La cei cu tratament pe termen lung cu **atipice**: creşterea dozei; în absenta ameliorării: suplimentare cu Li/Valproat;
- La cei cu tratament pe termen lung cu **litiu**: verificarea nivelului plasmatic al litiului; în caz de concentraţie mică se creşte doza până la concentraţia plasmatică de 1,0 mmol/l; în caz de absenţă a răspunsului, suplimentare cu Atipice;
- La cei cu tratament pe termen lung cu **valproat**: creşterea dozei până la apariţia ameliorării clinice/sau apariţia efectelor indezirabile care contraindică augmentarea în continuare a dozelor; în caz de absenţă a răspunsului, administrare suplimentară de Olanzapină/Quetiapină/Risperidonă;
- La cei cu tratament pe termen lung cu **Carbamazapină**: păstrarea dozei de CBZ cu administrarea suplimentară a unui Atipic (olanzapină/quetiapină/ risperidonă);
- În caz de manie severă în ciuda tratamentului pe termen lung cu Li/Valproat se va administra un Atipic concomitent cu augmentarea dozei de stabilizator al dispoziţiei.

TRATAMENTUL ACUT AL FAZEI DEPRESIVE

Tratamentul cu antidepresive (ca în depresia unipolară) are riscul virajului şi al inducerii ciclizării rapide. Factorii de risc al virajului maniacal după tratamentul antidepresiv sunt: viraje anterioare cunoscute după AD, abuzul de substanţe, încercări de tratament cu multiple antidepresive, încărcătură genetică, temperament hipertim, debut precoce al tulburării bipolare.

La pacienţi fără tratament antimaniacal

Tratamentului cu un antidepresiv în doză mică i se asociază un stabilizator al dispoziţiei pentru profilaxia maniei care să fie avut în vedere şi pentru continuarea ca medicaţie de întreţinere. Doza de antidepresiv va fi crescută treptat, la nevoie, după aceea. Unii autori consideră că unele ISRS sunt sigure în depresia din tulburarea de tip II, poate chiar pe perioade lungi (luni) de tratament, fără să crească riscul maniei / hipomaniei.

La pacienţi cu tratament antimaniacal

Simptome depresive uşoare: nici un tratament, dacă episoadele depresive anterioare nu au evoluat către o depresie cronică/severă; reevaluare la 2 săptămâni şi tratarea în caz de agravare/persistenţă a simptomelor, ca şi cum ar fi vorba despre o depresie severă.

Simptome depresive moderate/severe: se vor evita antidepresivele cu potenţial de viraj al dispoziţiei (triciclicele). Se vor utiliza, în următoarea succesiune:

- un SSRI;
- în Quetiapină la pacienţii fără tratament antimaniacal cu antipsihotice;
- în caz de absenţă a răspunsului la tratament al depresiilor moderate: tratament psihologic structurat.

Precauţii ale prescripţiei şi întreruperii administrării antidepresivelor

- În caz de cicluri rapide, de episoade hipomaniacale recente sau de ciclotimie rapidă, NU se prescriu antidepresive;
- În caz de akatisie, sau de stare de excitaţie, tratamentul antidepresiv se va administra doar după analiza atentă clinică a oportunităţii lui;
- În caz de remisiune sau ameliorare semnificativă timp de 8 săptămâni, tratamentul antidepresiv trebuie diminuat progresiv, în decurs de mai multe săptămâni, cu conservarea profilaxiei antimaniacale pentru evitarea virajului maniacal.

Rezistenţa la tratament şi simptomele psihotice:

Dacă nu apare răspunsul la antidepresive se va reevalua starea pacientului pentru a se depista un eventual abuz de substanţe, prezenţei unui stres psiho-social, asocieri secundare morbide. Opţiunile terapeutice sunt următoarele:

- creşterea dozei de antidepresiv
- terapie psiho-socială individuală
- schimbarea antidepresivului
- augmentare cu Olanzapină/Quetiapină
- litiu.

În caz de simptome depresive şi psihotice simultane se augmentează doza de antipsihotic (Olanzapină/Quetiapină/Risperidonă);

- în cazuri particulare de mare severitate: ECT.

TRATAMENTUL ACUT AL EPISOADELOR MIXTE

Se tratează ca fazele maniacale acute. Antidepresivele sunt evitate.

TRATAMENTUL ACUT AL CICLURILOR RAPIDE

Se evită antidepresivele (pericol de viraj), se optimizează tratamentul pe termen lung şi se administrează medicamentul selecţionat pe o durată de cel puţin

6 luni. Pacientul va ţine un jurnal, pentru a recunoaşte modificările severităţii şi ale frecvenţei simptomelor.

TRATAMENTUL DE ÎNTREŢINERE PE TERMEN LUNG

Este indicat:
a. după fazele maniacale severe, cu riscuri mari şi consecinţe indezirabile;
b. după cel puţin două faze maniacale;
c. după tulburare de tip II cu alterări importante/risc suicidar/crize frecvente.
Are valoare profilactică.

Tratament de primă intenţie pentru termen lung:
- Atipice: Olanzapină, Quetiapină.
- Litiu
- Valproat

Decizia concretă pentru alegere depinde de răspunsul anterior, factorii de risc (comorbidităţi renale, obezitate, diabet), preferinţele pacientului, sex (nu Valproat la femei la vârsta procreerii) şi de nivelul cognitiv (pacienţi în vârstă).

În caz de recidive frecvente sau de simptome persistente/deranjante se va lua în consideraţie oportunitatea administrării unei a doua substanţe cu valenţe profilactice (Li/Quetiapină/Olanzapina/valproat).

Dacă nici aceste alternative nu dau rezultate se va utiliza Lamotrigina/carbamazepina.

Durata tratamentului: după fazele acute va dura cel puţin 2 ani de maniera profilactică şi, în prezenţa unui risc important de recidivă, o perioadă de până la 5 ani (de ex. frecvenţa unei recidive severe sau antecedente de episoade psihotice severe, abuz de substanţe, evenimente emoţionale intense, suport social insuficient).

Tratament de a doua intenţie:
- Carbamazapină
- Li + Valproat
- Li + Carbamazepină
- Li/Valproat + Olanzapină
- Aripiprazol
- Risperidonă
- Quetiapină
- Li + Risperidona/Quetiapină
- Li + Lamotrigina/SSRI/Bupropion
- Olanzapină + Fluoxetină

Tratament de a treia intenţie:
- Fenitoin/Clozapină/ECT/Topiramat/Omega 3/Oxcarbamazepină
- Gabapentină

Tratamentul de întreţinere pe termen lung după o fază depresivă acută

Tratamentele pe termen lung cu antidepresive sunt contraindicate pentru că ele nu diminuează nivelul de recidivă, dar cresc riscul apariţiei fazei maniacale.

În caz de simptome depresive cronice/recidivante, de tulburări bipolare dovedite, dar fără episoade maniacale/hipomaniacale recente se recomandă pentru pacienţii fără tratament profilactic antimaniacal:

- un SSRI în doza terapeutică cea mai mică posibilă, însoţit de la bun început de un tratament profilactic antimaniacal
- o metodă CBT însoţită de la început de iniţierea unei profilaxii antimaniacale
- Quetiapină/Lamotrigină
- În caz de tulburare bipolară II / depresie recidivantă, eventual un tratament pe termen lung cu Lamotrigină.

Tratamentul de întreţinere pe termen lung în cazul ciclurilor rapide

- Prima intenţie: Li/Valproat
- A doua intenţie: Li în monoterapie/augmentarea dozei de Li / Li + Valproat/Li + Carbamazepina/Li sau Valproat + Lamotrigine/Quetiapină/Olanzapină
- A treia intenţie: Li sau Valproat + Topiramat/Quetiapina/Risperidona/ Clozapina/Oxcarbamazepina/Levotiroxina.
- Alternative în caz de tulburare bipolară II: Lamotrigine + Li/Valproat
- În afara cazurilor excepţionale şi a unor raţiuni precise NU se vor utiliza antidepresive.
- Funcţia tiroidiană şi anticorpii antitiroidieni trebuie supravegheaţi timp de 6 luni.

Bibliografie

Akiskal H.S., Hantouche E.G., Bourgeois M.L. et all. – Toward a refined phenomenology of mania: combining clinician-assessment and self-report in the French EPIMAN study. *J. Affective Disord.*, 2001, 67, 89-96.

Angst J., Gamma A., Lewinsohn P. – The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry,* 2002,1, 3, 146-148.

Bauer M.S. – Bipolar (manic - depresiv) disorder, În: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.) - *Psychiatry,* ed. a III-a, vol.II, 1335 –13 48, Wiley–Blackwell, 2007.

Dubovski S.L., Davies R., Dubovski A.N. – Mood disorders, În: Hales R.E., Yudovski S.C. (eds.) *Essentials of clinical psychiatry,* ed. a II-a, 243-339, Amer. Psychiatric Press, 2004.

Grunze H., Schule C., Casey D., Baghai T.C. – Mood disorders: depression. În: Tasman A, Kay J, Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.) *Psychiatry,* ed. a III-a, vol. 1, 1283-1332, Wiley-Blackwell, 2007.

Kasper S. – *A new pharmacological approach to the treatment of major depression.* Elsevier, Paris, 2006.

Kupfer D.J (ed.) – Bipolar depression. The clinician's reference guide, *Curr Psychiatry* LLC, 2004.

Lăzărescu M. – *Bazele psihopatologiei clinice.* Ed. Academiei, 2010.

Marinescu D., Udriştoiu T. – *Actualităţi neurobiologice, mecanisme colinergice, consideraţii psihofarmacologice şi terapeutice.* Aius, Col. Hipocrate, Craiova, 2004.

Rybakovski J. – Long-term treatment of bipolar disorders. În: Jarema M., Sartorius N. (eds.) - *Aspects of long-term treatment of psychotic disorders.* Neuroendocrinology Letters, Suppl. 1, 28, 71-76, 2006.

Stahl S.M. – *Essential psychopharmacology of depresion and bipolar disorder.* Cambridge Univ. Press, 2001.

Vieta E. – *Guide to assessment scales in bipolar disorders.* Curr Med Group, Londra, 2006.

TULBURAREA CICLOTIMICĂ

Aşa cum afirmă Pies (1994), ciclotimia este pentru tulburarea bipolară ceea ce este distimia pentru depresia monopolară, adică o formă atenuată a bolii bipolare, cu debut insidios înaintea vârstei de 21 de ani. Constă în cicluri frecvente şi de scurtă durată de depresie subsindromală şi hipomanie. Tulburarea face parte din „spectrul bipolar" (Akiskal, 1981), situându-se la extremitatea lui minimală (ibid.) şi se deosebeşte de tulburarea bipolară II prin faptul că, aşa cum specifică DSM IV-TR, nu întruneşte în primii doi ani criteriile episodului depresiv major, a avut însă numeroase episoade depresive şi hipomaniacale, dar nici nu a fost fără nici un simptom afectiv o perioadă mai lungă de 2 luni. După aceşti primi doi ani pot apărea însă episoade maniacale, mixte sau chiar depresive, care ne îndreptăţesc să formulăm diagnosticul de tulburare bipolară I şi ciclotimie, respectiv tulburare bipolară II şi ciclotimie. Multe forme ambulatorii ale tulburărilor afective sunt de fapt ciclotimii care evoluează ca atare, sau episoade afective bipolare suprapuse unei ciclotimii (Akiskal, 2000).

Tulburarea apare mai frecvent la femei, spre deosebire de tulburarea bipolară I care este egal repartizată pe sexe; este, de asemenea, mai frecventă în familiile pacienţilor cu o tulburare afectivă majoră, fără ca reciproca să fie valabilă pentru familiile cilotimicilor.

Epidemiologie

Prevalenţa pe durata vieţii este de 0,4-1%.

Evoluţia este continuă sau intermitentă, cu perioade variabile de eutimie, ciclotimii fiind în bună măsură împiedicaţi să desăvârşească o carieră profesională serioasă din acest motiv, sau să ducă la bun sfârşit o relaţie de cuplu. Există, de asemenea, riscul crescut al comorbidităţilor legate de abuzul de substanţe psihoactive.

Tratamentul cu stabilizatori ai dispoziţiei dă bune rezultate (săruri de litiu, valproat, lamotrigin).

TULBURAREA DISTIMICĂ

Distimia este o formă atenuată, medie, ambulatorie de depresie cronică, cu debut insidios şi evoluţie de cel puţin 2 ani, aşa cum specifică criteriile DSM IV, corespunzând „caracterului depresiv" sau „depresiei caracterologice" (Yerevanian, Akiskal). Aceştia, dar şi alţi cercetători, susţin o relaţie biologică între cele două entităţi ale „spectrului depresiei". Debutul poate fi chiar în copilărie/adolescenţă, mai rar la vârsta adultă sau la vârsta a III-a.

Criteriile actuale o definesc ca o tulburare subafectivă cu debut insidios precoce, cu durata de cel puţin 2 ani şi evoluţie persistentă sau intermitentă. Astfel:

– dispoziţia depresivă trebuie să fie aproape pe toată durata zilei, în majoritatea zilelor, cel puţin 2 ani (la copii dispoziţia să fie iritabilă, cel puţin un an);

– când subiectul este depresiv să aibă cel puţin două simptome (inapetenţă/apetit crescut, insomnie/hipersomnie, diminuare energetică/fatigabilitate, scăderea stimei faţă de sine, diminuarea concentraţiei/dificultate în luarea deciziilor, sentimente de pierderea speranţei);

– să nu fi fost lipsit de simptome, în cei 2 ani (respectiv un an la adolescenţi) de depresie pe o perioadă mai lungă de 2 luni.

– să nu fi avut vreun episod depresiv major în cei 2 ani (respectiv un an);

– să nu fi avut niciodată episod maniacal, mixt, hipomaniacal, sau criterii de ciclotimie; tulburarea să nu apară exclusiv în cursul unei tulburări psihotice cronice (schizofrenie/tulburare delirantă).

S-au utilizat diferite sinonime diagnostice de-a lungul timpului: distimie anxioasă, disforie nevrotică, nevroză anxioasă, sindrom general nevrotic. Existenţa acestei entităţi reconfirmă observaţia lui Kraepelin după care există o multitudine de forme tranziţionale care fac trecerea dintre temperamentul depresiv şi episoadele afective clinice (Akiskal, 2000).

Pacientul păstrează, cu eforturi, neglijându-şi timpul liber şi familia, multă vreme, uneori permanent, un statut profesional mulţumitor, supracompensând astfel rigorile bolii. Poate evolua cu suprapunerea unor episoade depresive majore după ani/decade *(dubla depresie)* sau cronic, fără semne patente de depresie clinică („caracterul depresiv"). 65% primesc încă un diagnostic pe axa I (de obicei fobie socială/anxietate generalizată), 10% un diagnostic de abuz/dependenţă la alcool. Depresia subclinică *distimia-like* cu durată de cel puţin 6 luni a fost descrisă ca o complicaţie a unor boli neurologice, îndeosebi *post-stroke* recomandându-se tratarea farmacologică întrucât impietează asupra evoluţiei bolii de bază.

Epidemiologie

Prevalenţa *lifetime* pentru distimie este estimată la 3-4%, prevalenţa depresiei majore în practica de medicină primară este de 4,8-9,2%, iar prevalenţa tuturor formelor de depresie 9-20%, ceea ce le situează pe primul loc printre problemele de psihiatrie ale medicului de familie (McDaniel, 1995). Aşadar problema distimiei prezintă interes atât din punctul teoretic de vedere al încadrării nosologice, cât şi din cel epidemiologic, ca problemă de sănătate publică în cadrul mai larg al importanţei depresiei pentru sănătatea publică.

Rolul personalităţii în distimie

Rolul personalităţii în apariţia, evoluţia şi tratamentul tulburărilor afective rămâne controversat. În cazul distimiei, aşa cum am arătat deja, apare chiar ches-

tiunea de statut nosologic. Ipotezele cu privire la relaţia între caracteristicile personalităţii şi tulburările afective au încercat să răspundă de-a lungul timpului la o serie de întrebări (Birt, Vaida, 2005):

– caracteristicile personalităţii predispun la o tulburare afectivă, la o suferinţă psihică?

– există o personalitate premorbidă specifică tulburărilor afective sau psihice?

– trăsăturile de personalitate exprimă tulburarea clinică propriu-zisă?

– sunt forme atenuate de tulburări afective bipolare, care pot fi considerate ca tulburări de personalitate?

– particularităţile specifice ale personalităţii sunt sechelele tulburării afective?

– se poate identifica o personalitate post-morbidă specifică în tulburarea afectivă bipolară, unipolară şi distimie?

– trăsăturile personalităţii influenţează evoluţia tulburării afective, psihice?

Iniţial, s-a considerat că se poate identifica un tip premorbid şi specific de personalitate. Studiile întreprinse s-au soldat cu septicism în privinţa unei asemenea ipoteze. În prezent, se consideră că trăsăturile de personalitate descrise de autorii clasici, caracteristice depresiei unipolare, bipolare sau schizofreniei nu sunt specifice, unele dintre trăsături putând fi interpretate ca o consecinţă a bolii însăşi, tratamentului cu antidepresive, neuroleptice sau chiar a unor artefacte metodologice ale studiilor respective. Cu toate rezervele şi limitele, structura personalităţii pacienţilor cu tulburări afective şi a altor entităţi clinice psihiatrice este apreciată ca factor de risc în apariţia bolilor. Comorbiditatea tulburărilor de personalitate cu alte tulburări psihice pot fi expresii fenotipice diferite ale unor factori etiologici comuni, tulburarea de personalitate fiind un index al vulnerabilităţii pentru o tulburare majoră. În plan clinic lucrurile stau adesea invers, abia odată cu debutul tulburării majore, psihotice/ depresive tulburarea de personalitate devenind şi ea evidentă (Shea, 1997).

Studii recente au investigat profilurile personalităţii pacienţilor cu tulburări afective bipolare şi unipolare. Bipolarii se caracterizează prin a fi precauţi, descurajaţi, pesimişti; astenici, ineficienţi, dependenţi; scrupuloşi, puţin empatici, idealişti. În timp ce unipolarii (pacienţii care prezintă doar depresii recurente, fără episoade interpuse expansive, maniacale) se arată a fi mai îngrijoraţi, precauţi, indecişi, pesimişti, puţin sociabili, nesiguri, defetişti. În acest context, considerarea distimiei ca tulburare din spectrul depresiei şi condiţie de vulnerabilizare pentru comorbiditatea cu depresia majoră, pare mai apropiată de adevăr, aşa cum dovedeşte adesea practica clinică.

Comorbidităţi

80% dintre pacienţii cu distimie prezintă şi un diagnostic adiţional de depresie majoră pe durata vieţii *(dubla depresie)*. Pe de altă parte, 25-50% dintre pacienţii cu depresie majoră au o comorbiditate distimică. Când distimia se complică cu un

episod depresiv vorbim de dubla depresie. Relevanţa clinică a acestei asocieri rezidă în rezistenţa ei la tratamentul antidepresiv. Un studiu prospectiv pe 9 ani găseşte dubla depresie la 3% din populaţia generală (Hirschfeld, 1994).

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu neurastenia, tulburarea recurentă depresivă scurtă (descrisă recent), reacţia depresivă, tulburarea depresivă post-psihotică din schizofrenie.

Tulburarea depresivă de personalitate este o entitate provizoriu admisă de DSM IV, inclusă deocamdată în Appendix-ul acestui manual de diagnostic, criteriile ei de diagnostic urmând a fi definitiv stabilite prin studii suplimentare, unanim recunoscute. Până atunci problema rămâne subiectul unei dezbateri încă actuale. Ar exista două posibilităţi: prima, ca cele două entităţi nosologice să se confunde, până la suprapunere (Hirschfeld, 1994); a doua, aşa cum sugerează unele studii, existenţa tulburării depresive de personalitate să fie deja dovedită. Un argument pentru această posibilitate este chiar coexistenţa ei cu distimia pe unele loturi de pacienţi (Klein, 1999; McDermouth, 2005).

Tratament

Antidepresivele ISRS sunt utile, mai ales în comorbidităţile care complică adesea distimia (paroxetina în fobia socială având indicaţii exprese), ca şi antidepresivele triciclice. Psihoterapia priveşte tehnicile asertive, de învăţare a managementului stresului şi a relaţiilor interpersonale, terapiile comportamental-cognitive.

Bibliografie

Akiskal H.S. – Mood disorders: Clinical features. Affective Temperament. În: *Kaplan & Sadock's – Comprehensive Text Book of Psychiatry,* ed. a VIII-a, vol.I, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, 1613.

Akiskal H.S. – Subaffective disorders: dysthimic, cyclothimic and bipolar II disorders in the "borderline" realm. *Psychiatr Clin North Amer.* 1981, 4, 25-46.

Birţ M.A, Vaida A.- Use of the TCI personality questionnaire in bipolar affective disorders and recurrent depressive disorders. *Rev. Română de Psihiatrie.* 2005, 1-2, 15-21.

Brown S.L, Svrakic D.M., Przybeck T.R, Cloninger C.R. – The Relationship of Personality to Mood and Anxiety States: a Dimensional Approach. *J. Psychiatric Research.,* 1992, 26, 197-211.

Cloninger C.R. – A practical way to diagnose personality disorders : a proposal. *J Personal Disord.* 2000, 14, 99-108.

Hantouche E.G., Akiskal H.S. – Outils d'évaluation clinique des tempéraments affectifs, *L'Encephale,* 1997, 58, 1, 27-34.

Hirschfeld R.M.A. – Guidelines for the long – therm treatment of depression. *Compr. Psychiatry.* 1994, 55 (Suppl 12), 61-9.

Klein D.N. – Depressive personality: reliability, validity, and relation to dysthymia. *J. Abnorm. Psychol.* 1999, 99, 412-421.

McDermut W., Zimmerman M., Chelminski I. – The construct validity of depressive personality disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 2003, 112, 49-60.

Perugi G., Fornaro M., Akiskal H.S. – Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of a common cyclothymic diathesis? *World Psychiatry,* 2011, 10, 1, 45-51.

Pies R.W. – Clinical manual of psychiatric diagnosis and treatment, DC, Amer. Psychiat. Press, Washington,1994.

Prelipceanu D. – The impact of the study of personality on the diagnosis of dysthymic disorder, *Maedica – a Journal of Clinical medicine,* 2006,1,1, 35-38.

Svarkic D.M, Prybeck T.R, Cloninger C.R.- Mood states and personality traits. *J Affective Disord,* 1992, 24, 217-226.

Tulburările anxioase şi tulburările somatoforme

D. Prelipceanu

TULBURĂRILE ANXIOASE

Tulburările anxioase reprezintă cele mai frecvente afecţiuni psihiatrice. Simptome anxioase există şi în bolile somatice. Anxietatea normală apare ca răspuns tranzitoriu la experienţe noi, consumate sau anticipate, la schimbări, stres; nu este dezadaptativă, dimpotrivă poate fi adaptativă (pregăteşte, amorsează mecanisme de *coping*). Anxietatea este definitorie fiinţei umane, în varianta normală fiind o experienţă subiectivă comună, cotidiană.

Spre deosebire de anxietatea normală, cea patologică este – prin intensitate şi durată – un răspuns inadecvat la un stimul dat sau doar anticipat, real/imaginar. În plan clinic apare fără un stimul exterior obiectivabil sau, dimpotrivă, odată cu trăirea unei situaţii anumite, percepute subiectiv ca anxiogenă; este intensă, persistentă, depăşeşte capacitatea individului de a se adapta, poate deveni chiar invalidantă ca urmare a apariţiei conduitelor de evitare a situaţiei anxiogene sau/şi a retragerii sociale.

Definiţie

Tulburările anxioase sunt tulburări nonpsihotice la baza cărora stă anxietatea patologică, exprimată clinic prin simptome emoţionale dominate de anxietate, echivalenţe anxioase somatice, comportamente de evitare şi compulsive şi o multitudine de fenomene ideative şi acţiuni obsesivo-compulsive (idei, amintiri obsesive, fobii, compulsiuni, ritualuri obsesionale etc.).

Tensiunea anxioasă perturbă echilibrul emoţional şi cognitiv al subiectului, fără a-i altera capacitatea de testare a realităţii. Pacientul are în consecinţă *insight* (are critica şi conştiinţa bolii), vine singur, de bună-voie la medic şi doreşte să se trateze.

Anxietatea patologică se manifestă clinic prin simptome psihiatrice (fobii, insomnii, compulsii, oboseală astenică) şi somatice (când convertirea anxietăţii se face în „accident" somatic, ca în isterie, dar şi simptome cardiace, respiratorii, digestive etc.).

La baza acestor tulburări nevrotice ar sta o anumită vulnerabilitate ce ar consta în:

– vulnerabilitate biologică (explicată ipotetic prin afectarea sistemelor NA-ergice, serotoninergice, GABA-ergice, glutamatergice) care i-ar face pe nevrotici sensibili la anxietate, i-ar face să aibă niveluri de anxietate crescute; această vulnerabilitate, în condiţii de stres, suprasolicitare emoţională, frustrări afective (separare, eşecuri profesionale, materiale, în relaţia cu persoana semnificativă emoţional, catastrofe etc.) declanşează anxietatea în plan clinic, cu o formă clinică sau alta;

– particularităţi defectuoase de adaptare, învăţate în copilărie şi adolescenţă în context familial, cultural, social, care cresc nivelul de anxietate difuză sau predispun la perceperea anxioasă a realităţii → anxietate patologică.

Din punct de vedere sindromologic, se descriu două elemente majore ale sindromului anxios: manifestările psihice şi manifestările somatice ale anxietăţii. Manifestările psihice cuprind componenta anxioasă (teama fără motiv), dar şi o componentă cognitivă importantă (scăderea capacităţii de concentrare, tulburarea memoriei de scurtă durată, hiperprosexie voluntară selectivă).

Manifestările somatice cele mai frecvente sunt:

- ameţeli
- transpiraţii
- diaree
- hiperreflexie
- palpitaţii
- nelinişte psihomotorie
- hipertensiune
- sincope
- tahicardie
- parestezii la nivelul extremităţilor
- tremor
- dureri epigastrice (senzaţii de „palpitaţii în stomac")
- simptome urinare.

Forme clinice

I. Tulburări (nevroze) anxioase;
  - tulburare de panică (anxietate paroxistică episodică)
  - tulburare de anxietate generalizată

II. Tulburări (nevroze) fobice:
  - fobiile specifice (simple)
  - agorafobia
  - fobia socială

III. Tulburarea obsesiv-compulsivă
IV. Tulburarea de stres posttraumatică
V. Tulburări somatoforme
- tulburare de somatizare
- hipocondria
- tulburarea somatoformă nediferenţiată

VI. Neurastenia
VII. Tulburări disociative (de conversie)
- amnezia disociativă (amnezia psihogenă)
- fuga disociativă
- stuporul disociativ.

Exceptând aceste entităţi care reprezintă aria de competenţă a psihiatrului, este important să subliniem numărul mare de afecţiuni somatice în care apare anxietatea, ca şi simptomele anxioase prezente în cazul abuzului de diferite substanţe.

Mai mult, anxietatea ca simptom este descrisă în multiple boli psihiatrice (depresie, schizofrenie, tulburări de personalitate, patologia psihiatrică a vârstei a treia). Nu trebuie uitat că în practica medicală de prim contact sau în cadrul altor specialităţi, anxietatea se întâlneşte într-o mare varietate de afecţiuni (vezi *„Atacul de panică"*).

Epidemiologie

Prevalenţa la un moment dat pentru tulburările anxioase primare este de 10-15% în populaţia generală. Studiul Naţional de Comorbiditate (SUA, citat de Kaplan şi Sadock, 1998) raportează că 1 din 4 indivizi întruneşte criteriile diagnostice pentru cel puţin o formă clinică de anxietate. Femeile au o prevalenţă de 30,5% de-a lungul vieţii, iar bărbaţii, de 19,2%. Prevalenţa scade odată cu creşterea statusului socio-economic.

Tulburarea de panică (TP) cu/fără agorafobie (anxietatea paroxistică episodică)

Este o categorie nosologică introdusă în DSM III (1980).

Tulburarea de panică constă în apariţia atacurilor de panică:

– *forma moderată* în ritm de cel puţin patru atacuri în decurs de 4 săptămâni;

– *forma severă* cu patru atacuri/ săptămână în 4 săptămâni, după cum stabilesc criteriile I.C.D.-10. D.S.M.-IV-TR nu specifică un număr-limită de atacuri, dar specifică un interval de o lună după cel puţin un atac, în care pacientul să-şi modifice comportamentul sau să manifeste aprehensiuni legate de reapariţia unui nou atac şi

de consecinţele lui (pierderea controlului, „teama de a înnebuni", teama de un accident cardiac).

Agorafobia se manifestă prin comportamentul de evitare al spaţiilor deschise de către pacient, care nu mai poate părăsi domiciliul/spaţiile în care se simte securizat decât însoţit sau chiar nu le mai părăseşte deloc.

Tulburarea cu/fără agorafobie, asociază cu timpul simptome depresive (mai ales în tulburarea de panică cu agorafobie) sau chiar suicidul. Pot apărea, de asemenea, alte comorbidităţi anxioase (alte fobii, fenomene obsesiv- compulsive) sau adicţii (alcoolism ş.a.). Se poate ajunge la disfuncţii în toate sferele de funcţionare ale pacientului (divorţ, pensionare).

Epidemiologie

Prevalenţa:

– pe durata vieţii: 1-5% (în populaţia generală);

– pe un an: 0,2-2,1%;

– în serviciile de sănătate mintală: 10%; în alte servicii (cardiologie, boli respiratorii etc.): 10-60%;

– tulburarea de panică cu agorafobie este mai frecventă decât cea fără agorafobie în populaţia clinică;

– predomină la femei (femei/bărbaţi 2:1), mai ales tinere (2-5 femei/1 bărbat);

– prevalenţa scade cu vârsta;

– vârsta medie de debut este15-19 ani, adolescenţa târzie sau la adultul tânăr.

Diagnostic pozitiv

Atacul de panică începe brusc, spontan, aproape totdeauna fără un *trigger*, cu anxietate intensă, progresivă, care atinge intensitatea extremă în cel mult 10 min, devenind dramatică şi care asociază cel puţin patru alte simptome de hiperactivitate vegetativă:

– simptome cardiace (tahicardie, palpitaţii, durere/disconfort toracic);

– simptome respiratorii (dispnee, senzaţie alarmantă de sufocare, hiperventilaţie);

– simptome gastro-intestinale (greaţă, disconfort abdominal);

– simptome vegetative (transpiraţie, frisoane);

– simptome neurologice (tremurături, ameţeală, vertij, lipotimii, senzaţie de „cap gol", parestezii);

– simptome psihice (derealizare, depersonalizare, teama de „a înnebuni"/de moarte iminentă, de a „pierde controlul").

O descriere cuprinzătoare se găseşte în recenta carte a prof. M. Lăzărescu, „Bazele psihopatologiei clinice" (2010, p. 45), din care citâm câteva descrieri clinice: „senzaţie de plutire, de sufocare, ... senzaţia că inima i se opreşte dintr-un moment în altul, motiv pentru care stă continuu cu mâna pe puls, dureri în diverse zone corporale, predominant abdominal; subiectul e în stare de alertă psihică, hipervigil, atent la funcţionarea propriului corp, nu se poate debarasa de fixarea sa pe evenimentul neplăcut de spaimă pe care îl trăieşte foarte intens, pentru a percepe normal şi a gândi raţional, imaginează eventualităţi negative grave ale evoluţiei stării sale, în principiu iminenţa morţii; ...solicită ajutor continuu şi insistent, prezenţa altora (pe care îi poate ţine de mână), intervenţia cadrelor medicale (transportul la spital), uneori se precipită cu orice mijloc spre un spital, alteori poate fi siderat, neclintit sau agitat, este tensionat, preocupat de funcţionarea propriului corp, îşi verifică pulsul, aspectul în oglindă; faciesul exprimă frică, spaimă, teroare... Atacul de panică poate fi facilitat de unele suferinţe organice generale, endocrine şi neurologice. El poate apărea în contextul anxietăţii generalizate (mai ales seara şi noaptea), al tulburărilor fobice (la contact cu obiectul fobogen), în depresie (predominant dimineaţa) şi în cadrul altor tulburări psihice (schizofrenie, tulburare bipolară). După apariţia unuia sau mai multor atacuri de panică, subiectul trăieşte o anxietate de aşteptare; dacă apar circumstanţe asemănătoare cu cele în care s-a produs precedentul atac, el devine încordat, deosebit de atent mai ales la funcţionarea propriului corp, îşi analizează toate senzaţiile corporale ca posibili indici ai apariţiei atacului, fapt care favorizează în cele din urmă chiar reapariţia acestuia".

Nu toate atacurile însă respectă aceste criterii: există şi cazuri fără manifestări respiratorii evidente, în care predomină cele cardiace şi care par să răspundă mai bine la alprazolam (primele răspund mai bine la imipramină). Tulburarea poate debuta cu atacuri abortate, repetate o perioadă, în care nu sunt manifeste toate criteriile simptomtologice enunţate. Un studiu găseşte 40% astfel de atacuri mitigate, incomplete în TP cu agorafobie. Pacienţii cu aceste forme nu apelează totdeauna la ajutor psihiatric.

Consecutiv primului atac de panică poate apărea teama anticipatorie de alte atacuri şi evitarea situaţiilor de care pacientul leagă apariţia primului atac. Poate exista un subtip, cu predominanţa dispneei. Senzaţiile de disconfort somatic pot fi augmentate suplimentar, într-un cerc vicios, prin efectul anxiogenic al interpretării lor catastrofice. Aceste interpretări pot privi şi circumstanţele apariţiei primului atac şi convingerea imposibilităţii de a scăpa dintr-o nouă astfel de situaţie, de unde grija anxioasă de a o evita. De aici până la instalarea agorafobiei nu mai este decât un pas.

Agorafobia apare când pacientul părăseşte domiciliul, când se află în mulţime, la coadă/în autobuz/automobil etc., pe un pod. Agorafobia poate fi însă şi pre-existentă primului atac de panică, aşa cum arată unele studii. TP diagnosticată se poate manifesta cu/fără agorafobie.

Atacul poate apărea, mai rar, şi noaptea, în timpul somnului nonREM de obicei (primele 3 1/2 ore de somn). TP poate debuta tardiv, după în vârstă de 60 de ani, cu forme mai uşoare, la pacienţi care pot avea comorbidităţi somatice (BPOC, boala Parkinson, tulburări de echilibru).

Comorbidităţi

Comorbiditatea cu cel puţin o altă tulburare este frecventă în TP (80% la pacienţii prezentaţi la psihiatru):

– alte tulburări anxioase (fobia socială şi tulburarea anxioasă generalizată – 15-30%, TOC – 10%, fobia simplă – 2-20%, TSPT);

– depresia majoră (până la 65% la cei cu TP la un moment dat din viaţă); la două treimi dintre pacienţii cu TP apare ca o complicaţie a acesteia, mai ales a agorafobiei şi nu a frecvenţei mari a atacurilor de panică;

– tulburarea somatoformă şi tulburarea algică; 20% dintre pacienţii cu TP care se adresează medicilor de familie au hipocondrie şi 50% dintre cei ai serviciilor psihiatrice;

– abuz de substanţe (alcoolul are rol de precipitare, întreţinere, agravare a TP); abuzul de alcool poate preceda TP sau o poate urma, ca automedicaţie (în special la TP cu agorafobie) şi este mai frecvent la bărbaţi (40% *vs* 13% la femei);

– tulburări de personalitate (40%, cele mai frecvente fiind evitantă, dependentă, histrionică).

Comorbidităţi cu boli somatice: 20% dintre astmatici au avut şi TP, alţi 25% au avut atacuri sporadice, fără să întrunească criteriile TP, 45% au avut cel puţin un atac de panică (diferit de cele de astm), TP fiind mai frecventă semnificativ la femei;

– într-un studiu, cca 30% din pacienţii cu colon iritabil au avut şi TP, 94% au avut tulburări psihice comorbide (tulburări anxioase în general, tulburări de dispoziţie); într-un sublot din *ECA study* (1994) evaluat pentru prezenţa simptomelor gastro-intestinale din secţiunea de somatizare a DIS *(Diagnostic Interview Schedule)* s-a constatat că aceste simptome erau mult mai frecvente la pacienţii care întruneau criteriile TP decât la cei fără TP;

– comorbiditatea frecventă cu tulburările cardiace poate masca adesea simptomele acestora; de aici decurge necesitatea unui atent diagnostic diferenţial între aceste două patologii;

– fumatul poate fi un factor de risc pentru TP, agorafobie, anxietatea generalizată.

Etiopatogenie

Risc familial genetic: monozigoţi – 41%, dizigoţi – 4%; deşi este o predispoziţie genetică, nu se ştie modelul de heritabilitate (mai heritabilă fiind tulburarea de panică cu agorafobie).

IPOTEZE BIOLOGICE

Substanţe inductoare ale panicii (CO_2, lactat de sodiu, bicarbonat) stimulează experimental respiraţia modificând echilibrul acido-bazic către alcaloză. Probabil că aceste substanţe (şi altele) acţionează pe baroreceptorii cardio-vasculari periferici şi prin aferenţe vagale intervin în nucleii medulari sau bulbari, unde ar exista o hipersensibilitate pentru aceste substanţe la nucleul chemoreceptorilor. Ele induc panică prin mecanisme adrenergice (yohimbina), serotoninergice (fenfluramina), GABA-ergice (flumazenil – antagonist $GABA_B$).

Frica (panica) are rolul patogenic în dezvoltarea simptomelor asociate, inclusiv a comorbidităţii cu alte stări anxioase şi cu depresia. La baza declanşării ei stau fie una, fie o combinaţie:

– Hipersensibilitate la CO_2 – există şi corolarul că pacienţii prezintă această sensibilitate deoarece sunt hiperventilatori cronici;

– Teoria de alarmă a falsei sufocări – ar exista în trunchiul cerebral un senzor al sufocării care interpretează greşit semnalele şi declanşează alarma (atacul de panică). Opusul situaţiei ar fi tulburarea, foarte rară, „blestemul Ondinei" (sindromul de hipoventilaţie centrală congenitală) unde există trăsături opuse tulburării de panică (caracterizată prin sensibilitate scăzută la alarma de sufocare, ducând la o inadecvare a respiraţiei mai ales în somn). Acest exemplu se adaugă altor observaţii privind modificările de integrare a percepţiei senzoriale externe şi interne în tulburarea de panică;

– deficit presinaptic de 5-HT;

– implicarea sistemului GABAergic, cu un dezechilibru de setare a sensibilităţii receptorului spre agoniştii inverşi;

– hiperactivitate noradrenergică (prin implicarea receptorilor beta-adrenergici din amigdală) care produce o down-reglare a receptorilor adrenergici postsinaptici. De exemplu, cafeina poate precipita panica deoarece este antagonist adenozinic care potenţează mesageri secundari pentru nA;

– aminoacizi excitatori (glutamat).

IPOTEZELE COGNITIV-COMPORTAMENTALE

Ipotezele cognitiv-comportamentale susţin că anxietatea ar fi un comportament învăţat prin exemplul parental sau prin condiţionare. Atacul de panică ar fi rezultatul tendinţei de interpretare catastrofică a senzaţiilor corporale de activare simpato-adrenergică care apar în context anxios banal (efort fizic, boală somatică). În stadiul următor pacientul învaţă (prin asocierea repetată a senzaţiilor interoceptive cu atacul de panică) să se teamă de recurenţa episoadelor şi dezvoltă frica de simptomele legate de panică. Frica de anxietate este întreţinută de experimentarea repetată a panicii într-un cerc vicios. Este cert că terapia cognitiv-comportamentală este eficientă.

Evoluţie

Evoluţia devine cronică dacă boala nu este tratată. Evoluţia are un *pattern* de remisiune – recădere cu frica persistentă de un nou episod. Rata remisiunii ar fi 39% într-un studiu, fără diferenţe de sex. Episodul iniţial apare spontan, dar nu se exclude posibilitatea să survină la 3-6 luni după un eveniment semnificativ (moartea, divorţul, statut profesional etc.), sau ca o complicaţie a utilizării unei substanţe psihoactive (cocaină, amfetamin-like) sau OTC-uri, de aceea trebuie luată atent anamneza la primul episod. Simptomatologia se agravează după al doilea–al treilea atac de panică. Depresia complică evoluţia în până la 65% din cazuri ca şi adicţia la alcool sau alte droguri (20-40% dintre pacienţi). Complicaţiile fobice apar la majoritatea pacienţilor în grad variabil, însă cea mai serioasă e agorafobia, chiar debilitantă. Într-un lot de pacienţi aflaţi în tratament pentru a treia recădere, 30% erau în curs de remisiune, 40-50% se ameliorase, dar încă aveau simptome semnificative, 20-30% nu se ameliorase sau starea lor era mai mare la 6-10 de *follow-up.*

Diagnostic diferenţial

Trebuie făcut în primul rând cu bolile somatice care trebuie excluse înainte de a pune un diagnostic de tulburare de panică:

– infarctul miocardic (EKG, anamneză, examen clinic);

– tireotoxicoză (apetit crescut şi scădere ponderală decelabile la anamneză, intoleranţă la căldură, tratamente anterioare specifice);

– feocromocitom (prezenţa eventual familială a tulburării, neurofibromatoză, atacuri de panică însoţite de transpiraţii abundente, cefalee, bufeuri, dureri gastrointestinale, colelitiază, scădere ponderală, hipertensiune episodică/permanentă, tahicardie posturală şi/sau hipotensiune, pete de aspect cafeniu);

– hipoglicemia (anxietate postprandială, însoţită de senzaţia de foame, existenţa în antecedente a unei rezecţii gastrice, utilizare anterioară de insulină).

Alte afecţiuni somatice care trebuie eliminate:

– boli cardiace (prolapsul de valvă mitrală, tahicardia paroxistică, insuficienţa cardiacă congestivă, HTA);

– boli pulmonare (embolia, astmul);

– boli neurologice (cerebrovasculare, embolia, atacul ischemic tranzitor, boala Wilson);

– boli endocrine (Addison, Cushing, diabet);

– alte boli (sindromul postmenstrual, arterita temporală, uremia, infecţii sistemice, LES, tulburări electrolitice, intoxicaţii cu metale grele).

Pentru eliminarea cauzelor organice ale atacurilor de panică se vor efectua: o anamneză cât mai completă, examen fizic complet, examen paraclinic obligatoriu (hemocultură completă, electroliţi, teste hepatice, uree sanguină, calciu, glicemia *à jeun,* creatinină, teste ale funcţiei tiroidiene, examen de urină, EKG, *screening* de substanţe psiho-active în urină).

Tulburările psihice care trebuie eliminate sunt:

- simularea
- tulburările false
- tulburarea hipocondriacă
- depersonalizarea
- fobiile sociale/specifice
- schizofrenia
- tulburarea de stres posttraumatic
- depresia.

Acest demers aparţine psihiatrului către care a fost, eventual, îndrumat pacientul după eliminarea tulburărilor somatice de către medicii de alte specialităţi.

Tratament

Obiectivele vizează diminuarea anxietăţii paroxistice din atacul de panică, a celei anticipatorii, a eventualelor conduite de evitare. Primul obiectiv este imediat, celelalte sunt de termen mai lung.

Farmacoterapia

Benzodiazepinele acţionează rapid asupra anxietăţii paroxistice şi sunt bine tolerate dacă se începe cu doze mici care se cresc treptat. De asemenea, reduc din efectele secundare ale ISRS. Alprazolamul: se începe cu doze de 0,25-0,5 mg de 2-3 ori/zi, doza de menţinere fiind de 0,5 de 2-3 ori/zi. Clonazepamul este lipsit de riscul apariţiei anxietăţii se începe doze care pot apărea la Alprazolam. Se începe cu 0,25-0,50 mg seara, apoi 1-1,5 de 2 ori/zi. Inhibitorii recaptării serotoninei (Zoloft, Seroxat), antidepresive triciclice cum sunt clomipramina (Anafranil) şi imipramina (Antideprin). Diazepamul poate fi folosit după un algoritm asemănător. Alprazolamul are acţiune rapidă asupra panicii, poate fi utilizat pe durate lungi, fără să apară efectul de toleranţă, dar administrarea trebuie întreruptă reducând treptat dozele. Benzodiazepinele au dezavantajul apariţiei dependenţei sau sindromului de discontinuare.

Antidepresivele. ISRS (paroxetina 10-20 mg, sertralina 25-50 mg, fluoxetina 10-20 mg, fluvoxamina 50 mg, escitalopram 10-20 mg) sunt agenţi de primă linie în tratamentul de durată al TP. Dozele de continuare sunt cele uzuale pentru fiecare dintre ISRS enumerate. Alte antidepresive utilizate: clasa IRSN - venlafaxina (doza

inițială 37,5 mg, apoi titrare până la 225-300 mg); triciclicele (imipramina a fost primul antidepresiv utilizat în TP, 150-300 mg), sunt contraindicate în cazul unei comorbidități cardiace al unei rate mai mari de *drop-out*-uri datorită efectelor secundare colinergice.

În general, schema terapeutică va fi BDZ + ISRS (IRSN) la care se asociază/ sau nu psihoterapia. Studii recente par să demonstreze tot mai convingător utilitatea asocierii terapiei cognitiv-comportamentale, atât în cazurile rezistente la farmacoterapie, cât și la cele la care se inițiază tratamentul. În cazurile refractare la tratament se poate crește doza antidepresivului/și a BDZ, sau schimba antidepresivul, sau asocia un anticonvulsivant (valproat, gabapentin).

Intervențiile psiho-sociale

Terapia cognitivă, anumite tehnici de relaxare și terapia familială completează tratamentul; psihoterapie cognitivă – învățarea identificării originii senzațiilor somatice și reducerea sensului catastrofic pe care îl acordă acestora; tehnicile de decondiționare/de învățare se centrează pe controlul respirației pentru a evita hiperventilația.

Fobiile specifice (simple). Fobia socială

Sunt cele mai frecvente și uneori benigne. Debutează în copilărie, adolescență și dispar sau nu la adult. Apar de obicei în perioada pubertății, pot persista cronic la un individ, nu sunt totdeauna semnificative patologic.

Epidemiologie

Fobiile simple și fobia socială sunt deseori întâlnite în clinica psihiatrică și printre cele mai frecvente tulburări/simptome anxioase. Prevalența lor pe durata vieții este de 12%. Ar fi mici diferențe pentru fobia socială, sexului feminin fiindu-i atribuită o cifră ceva mai mare (15,5%) în unele studii. Fobia socială debutează între 13 și 24 de ani în studiile clinice și 10-16 în cele epidemiologice. Un studiu a găsit debutul fobiei sociale în 50% din cazuri între 8 și 15 ani. Apariția anxietății sociale după vârsta de 25 de ani este de obicei secundară unei alte tulburări de axă I (depresie, tulburare de alimentație). Claustrofobia apare mai târziu, înainte/după vârsta de 20 de ani, fobiile de animale, de apă, de sânge, de fenomene naturale, în copilărie (5-12 ani).

Diagnostic pozitiv

FOBIILE SPECIFICE

Constau în frică iraţională de situaţii / activităţi / obiecte specifice, care poate lua uneori forma unor crize anxioase acute, asociindu-se chiar cu un atac de panică) sau declanşa perioade cu anxietate generalizată. Este posibil să se ajungă la conduite de evitare care pot avea consecinţe negative asupra funcţionării normale a persoanei. Cele mai frecvente sunt fobiile de animale, situaţionale (frica de înălţime-acrofobia, de spaţii închise / aglomeraţie – claustrofobia), de obiecte ascuţite/injecţii/ provocare de răni sângerânde etc.

Când fobiile simple devin persistente şi interferă semnificativ cu activitatea şi existenţa cotidiană, evaluarea clinică evidenţiază comorbiditatea cu cel puţin o altă tulburare anxioasă în 42% din cazuri, atunci când predomină o fobie simplă; comorbidităţile anxioase cresc proporţional odată cu multiplicarea fobiilor simple clinic semnificative (până la 84% la cei cu 6-8 fobii specifice de intensităţi diferite). Alte studii sugerează asocierea semnificativă statistic a fobiilor specifice patologice ale subiecţilor-index cu istoric de depresie, dependenţă la substanţe, tulburarea antisocială de personalitate la părinţii lor de ambele sexe. Prezenţa unor fobii multiple corespunde cu creşterea ponderii prezenţei depresiei în istoricul acestor rude de gradul I al subiecţilor fobici, ceea ce ar sugera că existenţa mai multor fobii simple ar exprima o predispoziţie mai generală spre psihopatologia anxioasă, dar şi un grad mai crescut de rezistenţă la tratament.

Fobiile situaţionale (claustrofobia de ex.) se asociază cel mai frecvent cu declanşarea neaşteptată a atacurilor de panică, în comparaţie cu alte fobii simple. Numai fobiile de obiecte ascuţite (injecţii) se asociază cu lipotimii, dar toate fobiile simple pot fi urmate de atacuri de panică sau simptome ale atacului de panică. Reacţia anxioasă, mai mult sau mai puţin paroxistică, secundară fobiilor simple este expresia răspunsului adaptativ prin augmentarea reacţiei de *arousal* catecolaminic (mediată central de NA şi periferic, de adrenalină). Când activarea simpatomimetică este excesivă se produce o reacţie de arousal excesivă, cu transmisie catecolaminică intensă, tradusă clinic prin anxietate acută şi simptomele ei somatice (tahicardie, palpitaţii, tahipnee, senzaţie de gură uscată, transpiraţii, disconfort epigastric, diaree etc.). Eventuala scădere a TA consecutivă anxietăţii secundare fobiei de injecţii/ sângerare s-ar datora baroreflexului sinoatrial amorsat de reacţia de arousal excesivă (şi, probabil, de reacţia reflexă de a diminua pierderea de sânge anticipată).

FOBIA (ANXIETATEA) SOCIALĂ

Este o formă clinică de anxietate socială manifestată ca frică intensă: bolnavul se teme că este examinat critic, negativ de ceilalţi, că va fi umilit, că se va comporta inadecvat în situaţiile sociale. Această expunere provoacă un răspuns anxios imediat ce bolnavul intră în situaţia respectivă, putându-se ajunge chiar la declanşarea unui

atac de panică circumscris acelei situaţii. Apare la adolescenţi, adulţi care au critică (la fel ca în fobiile simple sau specifice).

Pacientul ajunge în consecinţă să evite aceste situaţii sau să le suporte cu suferinţă intensă, recunoscând că frica sa este excesivă, nemotivată. La persoanele sub 18 ani durata simptomelor trebuie să fie de cel puţin 6 luni. Evitarea, anticiparea anxioasă sau trăirile anxioase trebuie să reducă semnificativ activitatea obişnuită a persoanei. Evoluţia este cronică, cu oscilaţii ce depind de starea de oboseală / stres.

Evaluarea fobiilor simple şi a fobiei sociale necesită, pe lângă interviul clinic, şi interviuri structurate /semistructurate (*Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM – IV – TR sau ADIS – IV,* Brown et al., 1994; *Structured Clinical Interview for Axis I DSM IV–TR Disorders – Patient Edition sau SCID – I / P for DSM IV–TR,* First et al., 2001) pentru creşterea acurateţei diagnosticului.

Interviul clinic trebuie să ţină cont de faptul că unii pacienţi pot dezvolta anxietatea la simpla evocare a situaţiilor fobogene/fobiilor simple. De aceea, psihiatrul trebuie să întrebe pacientul dacă poate aborda aceste subiecte direct în timpul interviului. Acest lucru este valabil şi pentru fobia socială, aşa că vom uza de întreaga noastră capacitate de empatie şi tact când vom aborda aceste subiecte, pentru a nu compromite relaţia terapeutică.

Comorbidităţi

– Pacienţii cu o fobie specifică în prim planul clinic au uneori (în 15% din cazuri după un studiu recent) mai multe.

– 33% au avut alte tulburări anxioase sau tulburări de dispoziţie. Totuşi se acceptă că fobia specifică are cele mai puţine comorbidităţi în comparaţie cu alte tulburări de anxietate. Mai curând ar fi un diagnostic adiţional al unei alte tulburări anxioase mai grave.

– Fobia socială poate însoţi tulburările de alimentaţie, de panică (cu/fără agorafobie), TOC datorită evitării situaţiilor de expunere socială secundară, temerii de a fi ridiculizaţi pentru simptomele lor. Uneori poate fi vorba doar de o conduită de evitare a socializării şi nu de îndeplinirea tuturor criteriilor tulburării ca atare. 50-80% dintre cei cu fobie socială pot avea comorbidităţi psihiatrice (alte tulburări anxioase, depresie majoră, adicţii).

– Un studiu a constatat existenţa unei fobii sociale subclinice la alcoolici (risc de două ori mai mare de a dezvolta o tulburare legată de uz necontrolat de alcool decât la cei fără nici o anxietate socială).

Etiopatogenie

– Componenta genetică este susţinută de unele studii: riscul pentru fobia socială generalizată ar fi de circa zece ori mai mare printre rudele de gradul I decât în

loturile de control; nu trebuie însă omis faptul că membrii unei aceleiaşi familii pot avea experienţe şi comportamente comune care se pot întări şi astfel „contamina" în sens fobic, dar pentru a îndepărta această posibilitate ar trebui desfăşurate studii de adopţie, pe gemeni sau studii de genetică moleculară, inexistente în domeniu.

– Factorii de personalitate (neuroticism sau emoţionalitate şi extraversie sau sociabilitate) au o heritabilitate de circa 50% în diferite studii genetice: emoţionabilitatea poate fi o predispoziţie pentru anxietate-depresie, sociabilitatea scăzută – pentru fobia socială.

– Factori neurobiologici: modificări de perfuzie cerebrală în amigdală, hipocamp, cortexul periamigdalian, parahipocampic, entorhinal bilateral s-au constatat la subiecţii cu anxietate (fobie) socială în timp ce vorbeau în public; efectul terapeutic al ISRS şi răspunsul cortizolic crescut la fenfluramină la fobicii social pledează pentru supersensibilitate selectivă în sistemul serotoninergic; DA pare a fi implicată în fobia socială pentru că nivelul metaboliţilor ei corelează cu extraversia şi pentru că recaptarea DA în striat este scăzută la aceşti pacienţi; alt argument at fi absenţa răspunsului la triciclice (care au efect noradrenergic şi serotoninergic) la fobicii social, spre deosebire de pacienţii cu atacuri de panică.

– Ipoteza condiţionării la dezvoltarea fobiilor decurge din contagiunea emoţională evidentă care facilitează învăţarea răspunsului anxios faţă de anumite situaţii, obiecte, fenomene în cadrul grupului uman şi transmiterea transgenerațională, motivată iniţial şi ancestral prin achiziţia de comportamente, conduite de supravieţuire, de evitare a pericolelor; în acest context, componenta culturală are rolul ei particular.

Evoluţie

Ambele aceste forme de fobii pot deveni invalidante când se complică cu conduite severe de evitare şi retragere socială, pensionare, abandon profesional.

Diagnostic diferenţial

– Fobiile specifice (simple) trebuie diferenţiate de atacul de panică apărut spontan, autonom şi nedeclanşat consecutiv unei fobii situaţionale (claustrofobie de ex.) sau de alt fel. După cum un pacient cu atacuri de panică, cu/fără agorafobie, poate evita anumite situaţii, inclusiv aceea de a vorbi în public, fără să fie primar fobic situaţional, fobic social etc. Pentru a evidenţia diferenţele trebuie evaluate corect motivele conduitei de evitare invocate de pacient.

– Fobia socială nu va fi diagnosticată dacă anxietatea este determinată de o altă tulburare anxioasă (de ex. evitarea expunerii sociale de teama de a-i fi remarcate ritualurile obsesive la un pacient cu TOC) sau de depresie, tulburarea schizoidă de personalitate (în care evitarea socială este determinată de dezinteresul afectiv).

– Tulburarea evitantă de personalitate este greu de deosebit de fobia socială, criteriile fiind în bună parte superpozabile, dar anxietatea mai puţin intensă în primul caz. Unii autori propun ca, atunci când diferenţierea este dificilă, să se prefere diagnosticul de fobie socială având în vedere că diagnosticul de tulburare de personalitate trebuie exclus, conform algoritmului de diagnostic de tip DSM, dacă include criteriile unei tulburări de axă I.

– Anxietatea socială şi fobiile specifice în situaţiile normale sunt mai reduse şi neinvalidante.

Tratament

Are ca obiective diminuarea fricilor fobice şi a conduitelor de evitare.

În fobiile specifice psihoterapia comportamental-cognitivă (tehnici de relaxare şi expunerea în situaţiile fobice, restructurare cognitivă) poate da rezultate rapide şi foarte bune. Anxioliza cu BDZ sau/şi cu antidepresive (imipramină, ISRS) pot fi necesare ca pregătire a tehnicilor comportamentale sau combinate cu acestea. Deşi nu există multe studii controlate în acest sens, în general de acceptă un algoritm asemănător celui din TP.

Fobia socială necesită ISRS (paroxetină 40 mg/zi, fluvoxamină 150 mg, sertralină 200 mg, fluoxetină, citalopram, escitalopram), considerate „standard de aur" în această afecţiune, aşa cum demonstrează studiile controlate, mai numeroase decât în cazul fobiilor specifice. Alte antidepresive utile sunt venlafaxina la pacienţii neresponsivi la ISRS, Bupropionul, moclobemidul. Clonazepamul a fost găsit, într-un studiu, la fel de eficient ca terapia cognitiv-comportamentală. Alprazolamul şi buspirona (30 mg/zi) pot fi utile. Gabapentina a fost recomandată de unele studii ca a doua alegere după eşecul ISRS.

Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC)

Tulburarea este dominata clinică de obsesii şi compulsiuni, fiind uneori foarte debilitantă. Frecvent întâlnită, a patra tulburare psihiatrică în ECA (după fobii, adicţii, depresia majoră) tulburarea debutează la adolescenţă sau la adultul tânăr.

Epidemiologie

Prevalenţa pe durata vieţii variază între 1,1% (Torres, 2006, Anglia) şi 1,9-2,5% [ECA – Myers, 1984 în (SUA), confirmată în Canada, Germania, Noua Zeelandă etc.]. Repartiţia pe sexe este egală la adulţi, la adolescenţi predominând la băieţi.

Vârsta de debut este 11-28 de ani, debutul fiind uneori destul de rapid (în decurs de o lună), fără factori precipitanţi. Vârsta la băieţi este mai precoce (9-25 de ani) faţă de fete (11,5-30 de ani).

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza prezenţei următoarelor simptome:

– Obsesii: gânduri / idei / imagini / amintiri persistente şi recurente, intruzive şi inadecvate, cu caracter egodistonic, dificil de controlat, care induc anxietate, pe care pacientul nu le poate ignora, deşi încearcă şi faţă de care are critică (ex. imagini, scene mentale obscene, obsesii incestuoase, homosexuale, legate de performanţa sexuală, ruminaţii ale unor probleme nerealiste, chiar metafizice, obsesii fobice – neoplasme, SIDA, murdărie, de contaminare cu viruşi/microbi, excreţii corporale, dismorfofobice etc., îndoieli obsesive, gânduri suicidale/homicidale, de moarte, cu teme catastrofice etc.).

– Compulsiuni: gânduri/acţiuni repetitive (spălat pe mâini – ablutomanie, numărat excesiv şi inutil, nevoia de simetrie şi ordonarea la nesfârşit a obiectelor, colecţionarism, repetarea în gând a unor cuvinte, rugăciuni, socoteli, nevoia de a pune întrebări repetate/de a se confesa). Când subiectul li se opune se declanşează o stare de anxietate, de care pacientul se poate elibera dându-le curs, uneori prin acţiuni imprevizibile, chiar violente. Pot apărea ritualuri obsesionale, ca o agravare a obsesionalităţii ideative în comportamente (compulsiile pot fi executate pentru a neutraliza o obsesie).

Caracteristicile recurenţial-identic, involuntar, iraţional, inacceptabil, egodistonic, anxiogen al simptomelor OC, care parazitează astfel experienţa reflexivă a individului determină coexistenţa acestora cu experienţa conştienă, de unde şi prezenţa *insight*-ului şi suferinţa subiectivă concomitentă. Etimonul latin al termenului obsesie este *obsidere* (a asedia). Cel puţin un simptom domină întregul tablou, uneori atât de mult încât pacientul nu-i mai opune rezistenţă.

Spectrul TOC (Hollander, 1993) cuprinde variante clinice echivalente semiologic, dar diferite ca intensitate.

Diferite sindroame comportă simptome obsesionale:

– tulburarea dismorfică;

– tulburarea de depersonalizare (centrată pe experienţele recurente ale senzaţiilor corporale;

– perceperea greutăţii corporale din anorexia nervoasă sau bulimie;

– perceperea disfuncţiei maladive în hipocondrie;

– ticurile stereotipe, rituale sau comportamentale explozive, repetitive din sindromul Tourette;

– tulburările de control al impulsurilor (jocul de noroc patologic, smulgerea părului repetitivă, tricotilomania, compulsiile sexuale din comportamentul promiscuu sexual sau masturbaţia compulsivă, *shopping*-ul impulsiv, cleptomania);

– tulburările de comportament din tulburările de personalitate (*borderline*, tulburarea antisocială de personalitate);

– tulburări neurologice însoţite de simptomatologie comportamentală/motorie repetitivă (sindromul Tourette, choreea Sydenham, parkinsonism, epilepsie ş.a.).

Este surprinzătoare asocierea unora dintre tulburările enunţate într-o aceeaşi „familie" semiologică. De altfel, autorii preocupaţi de acest subiect recunosc necesitatea unor cercetări suplimentare care să confirme mai convingător existenţa „spectrului TOC". Oricum, din această enumerare de forme clinice, reiese că ar exista un „nucleu dur", pur obsesional şi entităţi adiacente, a căror includere rămâne poate discutabilă.

Hollander (1993) redă aspectele „dimensionale" ale „spectrului TOC", încercând să cuprindă variante clinice cu similarităţi în conţinutul semiologic, dar diferite în intensitate. „Spectrul TOC" intersectează multiple categorii diagnostice, pe care ne-am obişnuit să le considerăm diferite. Totuşi aceste forme clinice pot fi întâlnite şi în evoluţia unui acelaşi bolnav, după cum aceeaşi tulburare poate oscila pe un continuum între „certitudinea – incertitudinea" delirantă. Astfel, tulburarea dismorfică presupune fie o preocupare obsesivă pentru un defect fizic minor, existent, fie o interpretare (percepţie) delirantă a sa (defectul fizic minor este supradimensionat dincolo de limitele unei critici rezonabile). Kraepelin considera tulburarea o nevroză compulsivă, iar Janet o vedea ca „ura obsesivă faţă de propriul corp"; pentru ca DSM-IV să o includă în categoria tulburărilor somatoforme, o categorie compozită, cu un fragil statut nosografic.

Hollander (1993) situează „dimensiunea" spectrului între cei doi poli, compulsiv şi impulsiv. Ambii au în comun *deficitul controlului inhibitor* al comportamentelor motorii repetitive. Ceea ce le diferenţiază este răsunetul afectiv-emoţional subiectiv: disconfortul pentru polul compulsiv; eliberarea de tensiunea acumulată, însoţită chiar de gratificarea, de plăcerea de a se detensiona, pentru polul impulsiv. Acelaşi autor descrie „dimensiunea" unui continuum situat între polul *cognitiv* şi cel *motor*, respectiv între *obsesionalitatea pură* (ideativă) şi *comportamentul ritual, motor*.

Descrierea pe aceste coordonate „dimensionale", care surprinde interferenţa, suprapunerea simptomatologică a unor tulburări ce par de natură diferită, are meritul de a deschide un set de întrebări sau de subiecte de cercetare, dar nu de a da răspunsul la întrebarea „ce au de fapt în comun aceste tulburări?", pentru a şti cum trebuie ele tratate. Tulburările de spectru OC (tulburarea dismorfică, hipocondria, tulburările de control al impulsurilor, boala Tourette) includ simptome comune din spectrul OC, precum şi anumite caracteristici comune de tratament, vârsta debutului, comorbidităţi, personalitate premorbidă, ipoteze etiologice neurobiologice (imagistice, semne neurologice etc.). Unele dintre ele (hipocondria, tulburarea dismorfică, tricotilomania ş.a.) par să fie mai frecvente la rudele de gradul I ale probanzilor cu TOC (Hollander, 2007).

Comorbidităţi

TOC apare adesea asociată altor tulburări de axa I:

– depresia majoră; diferite studii au găsit coexistenţa, într-o treime din cazurile de TOC şi a criteriilor de episod depresiv major curent, până la două treimi istoric *life-time* de depresie majoră;

– ticurile stereotipe, ritualice sau comportamentale explozive şi repetitive din sindromul Tourette (circa 90% dintre aceşti pacienţi au şi simptome compulsive);

– tulburările anxioase pot coexista cu TOC, mai ales fobiile specifice, fobia socială, tulburarea de panică, dar şi anxietatea generalizată sau tulburările de alimentaţie;

– tulburările de comportament din tulburările de personalitate (TP) (evitantă, dependentă, *borderline*, tulburarea de personalitate obsesiv-compulsivă, pasiv-agresivă, histrionică) au coexistat într-un studiu britanic în 76% din cazurile de TOC; TP OC nu este nici necesară, nici suficientă pentru apariţia TOC; comorbiditatea cu tulburarea schizotipală a fost găsită la o treime dintre din pacienţii cu TOC într-un studiu, pacienţii aceştia fiind consideraţi cazuri de TOC cu *insight* scăzut (Lăzărescu, Bumbea, 2008), cu scădere semnificativă a volumului substanţei cenuşii şi evoluţie terapeutică proastă, ceea ce ar conferi acestor cazuri un statut nosologic aparte, de subtip scizotipal al TOC; unele studii sugerează dezvoltarea unei TP la copiii care au dezvoltat trăsături obsesionale adaptative din simptomele unei TOC debutate precoce netratate şi chiar revenirea la normal odată cu tratarea cu succes a TOC primare;

– schizofrenia (cu debut obsesiv, mai ales – „schizofrenia pseudo-nevrotică", Jahrreiss, cu evoluţie trenantă care întârzie diagnosticul şi înrăutăţeşte prognosticul); pot exista însă şi în cursul evoluţiei schizofreniei simptome obsesivo–compulsive; acestea continuă să evolueze din perioada prodromală sau de debut a schizofreniei şi să se menţină în spectrul de intensitate al TOC, cu *insight* păstrat, separat de celelalte simptome pozitive schizofrene sau să fie punct de plecare pentru dezvoltarea unor idei delirante deviate din temele obsesive. Pe de altă parte, se vorbeşte de un subtip „schizo-obsesiv" de TOC, în cadrul căruia este dificil de diferenţiat delirul de obsesia cu *insight* scăzut (Boltas, 2005), iar alte studii găsesc la circa 14% dintre subiecţii cu TOC simptome psihotic-*like* (Eisen, Rasmussen, 1993), printre aceştia fiind de fapt subiecţi cu comorbiditate net psihotică (schizofrenie – 4%, tulburare delirantă – 2%, tulburare schizotipală – 3%, restul având convingerea delirantă doar despre autenticitatea obsesiilor şi absenţa *insight*-ului; de aici decurge obligativitatea de a diferenţia de la început TOC de tulburările psihotice,

Etiopatogenie

Etiopatogenia presupune multiple ipoteze:

– Infecţii virale şi bacteriene (s-a constatat simptomatologie obsesională la unii purtători de streptococ A beta-hemolitic);

– Componenta imunologică este sugerată de asocierea simptomatologiei obsesiv-compulsive a coreei Sydenham;

– Vulnerabilitatea genetică pe care intervin factorii exogeni pare a fi un factor etiologic. Se recunoaşte o prevalenţă familială crescută a tulburării. Studii familiale recente au constatat o TOC „subclinică" sau „subsindromală" (prezenţa obsesiilor şi compulsiilor nu se însoţeşte de invalidare funcţională). Studiile pe gemeni au arătat o concordanţă crescută la gemenii monozigoţi pentru TOC. Studiile de adopţie lipsesc în TOC;

– Studiile indică rolul serotoninei în TOC în cazul tulburărilor de pol compulsiv şi rolul dopaminei în TOC în cazul simptomelor ce ţin de polul motor. Cel puţin unele forme de TOC se datorează disfuncţiei combinate serotonin-dopaminergică. Nu este clar dacă tulburarea primară este a funcţiei 5-T, a DA sau a balanţei DA- 5-HT. Sunt cunoscute numeroasele interacţiuni dintre sistemele DA şi 5HT. Neuronii serotoninergici din rafeul mezencefalic se proiectează pe ganglionii bazali, neuronii dopaminergici din substanţa neagră se proiectează, de asemenea, pe aceşti ganglioni;

– Perturbarea serotoninei (clomipramina, ISRS sunt eficace). AD care nu au capacitate de inhibare a recaptării serotoninei, nu sunt eficiente în TOC, dar nu există nici o dovadă directă a funcţionării serotoninergice deficitare. În momentul de faţă este acceptat faptul că efectele medicamentelor antiobsesionale pot fi mediate de mecanisme serotoninergice. Hipersensibilitatea aparentă a pacienţilor cu TOC la metabolitul trazodonei m-clorofenil piperazina (mCPP, un agonist neselectiv al 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT2) sugerează că sunt implicaţi mai mulţi receptori 5HT. Buspirona (agonist parţial 5-HT1A) atenuează simptomele obsesionale, ceea ce sugerează, de asemenea, implicarea receptorilor 5-HT1A. Acţiunea fluoxetinei şi Fluvoxaminei care devine evidentă după câteva săptămâni de tratament a fost pusă pe seama capacităţii lor de a desensibiliza receptorii 5-HT1 hipersensibili. Studiile de imagistică cerebrală au arătat implicarea striatului în TOC, dar încă nu se ştie cu siguranţă care sunt tipurile de receptori. Receptorii serotoninergici din striat (5-HT1D, 5-HT2) ar putea sugera rolul acestora în TOC;

– Perturbarea DA (simptomele sunt perturbate de agonişti DA – cocaină, amfetamină, L-Dopa – comportamente repetitive, complexe). Până la 40% dintre pacienţi nu răspund la ISRS, iar antipsihoticele pot avea efect antiobsesional. Alte dovezi vin din legătura dintre simptomele TOC şi unele boli neurologice asociate cu disfuncţii ale ganglionilor bazali (encefalita von Economo, boala Tourette şi coreea Sydenham). Scăderea acţiunii serotoninei asupra neuronilor DA poate conduce la funcţionare DA crescută;

– Afectarea structurilor bazale (nucleii lenticulari bilateral, lobii frontali). S-au descris anomalii ale activităţii neuronale la nivelul proiecţiilor corticale pe ganglionii bazali, mai precis proiecţiile provenind din cortexul orbitofrontal pot fi implicate în TOC. Aceste anomalii pot fi legate şi de severitatea simptomelor deoarece ele diminuează la pacienţii care prezintă o ameliorare simptomatică dată de medicamente sau terapie comportamentală. Diverse studii au constatat creşterea raportu-

lui dintre volumul ventriculilor cerebrali şi parenchim, sau creşterea volumului cingularului anterior, sau creşterea fluxului sanguin în cortexul temporal, sau corelarea simptomului colecţionarism cu metabolism diminuat la nivelul girusului cingulat anterior. Pacienţii cu TOC au o activitate crescută a cortexului inferior prefrontal (la studii PET) şi aceste anomalii sunt corectate de tratamentul cu clomipramină.

– Studii PET au găsit hiperfrontalitate şi activitate metabolică crescută în nucleul caudat. Studii RMN au găsit anomalii de volum ale nucleului caudat, putamen şi lenticulat, sugerând un model etiologic care situează patologia zonei striate la originea unor tulburări de „spectru TOC" (sindrom Tourette, tricotilomania).

– Spectroscopia cu RMN a măsurat un *marker* al viabilităţii neuronale (N-acetyl aspartatul – NAA) ca index al patologiei locale neuronale, găsindu-se un nivel redus de NAA în corpul striat subiecţilor cu TOC.

– Studiile de neuropsihologie susţin ipoteza unui deficit cognitiv şi al funcţiilor executive prin disfuncţie fronto-striată care s-ar manifesta prin diminuarea controlului inhibitor, hiperactivitate a controlului executiv şi dificultăţi de flexibilitate a setului cognitiv (adaptarea la un context dat, adoptarea unor soluţii alternative) având drept consecinţă perseverarea comportamentală, cu adoptarea unor conduite stereotipe, repetitive, dezadaptative, inflexibilitate în rezolvarea unor sarcini noi, tulburări asemănătoare cu cele din leziunile frontale. Aceste tulburări au fost evidenţiate de studii care au utilizat testul Wisconsin de sortare a cartonaşelor de culori, forme şi cu figuri diferite, evidenţiindu-se funcţionarea vizuo-spaţială defectuoasă. Rezultate asemănătoare s-au obţinut cu testul Stroop (*Stroop Colour Word Interference*) şi cu alte teste cognitive de control, planificare şi strategie mintală care au relevat dificultăţi în elaborarea şi alegerea soluţiilor optime la sarcinile solicitate. Fluenţa verbală a fost, de asemenea, scăzută;

– Ipoteza condiţionării susţine menţinerea cercului vicios dintre obsesii (Stimul) şi compulsii (Răspuns) prin faptul că acestea din urmă devin răspunsul condiţionat la anxietatea generată de obsesii; reducând anxietatea, compulsiunea transformată în acţiune/ritual devine comportament întărit, repetat, fixat. Caracterul vicios al fenomenului rezidă în întreţinerea secundară a anxietăţii de către compulsiune: pacientul constată că, dând curs compulsiunii (verificarea repetitivă, obsesivă a aragazului), scapă de stimulul anxios (ideea obsesivă că nu a închis gazul), ceea ce îi mai confirmă o dată oportunitatea de a persista fără sfârşit în actul iraţional al ritualului compulsiv.

Evoluţie

Evoluţia este cronică la două şi fluctuantă la o treime dintre pacienţi. Dacă debutul este precoce, la o personalitate premorbidă patologică (schizotipală mai ales) progosticul poate fi invalidant, necesitând chiar pensionarea.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu:

– alte tulburări anxioase (anxietatea generalizată, fobiile specifice, tulburarea de panică); prezenţa compulsiilor se detaşează din contextul comun de comportamente de evitare prin care atât anxioşii, cât şi obsesivo-compulsivii evită anxietatea; specificul fiecărei forme de fobie, ale atacului de panică completează diferenţele; simptome de panică putând coexista cu TOC, dar ele apar secundar expunerii la situaţiile legate de trăirile obsesive particulare ale fiecărui pacient (obsesia de contaminare este cea mai sugestivă în acest sens);

– tulburările psihotice: schizofrenia la debut, tulburarea delirantă, tulburarea schizo-tipală; în psihoze lipsesc ritualurile bine structurate, sunt prezente alterările psihotice de percepţie – gândire; dacă există compulsii la un pacient cu schizofrenie vom considera şi posibilitatea comorbidităţii cu TOC; prezenţa simptomelor şi lipsa criticii şi a conştiinţei bolii clarifică diagnosticul;

– boala ticurilor (Gilles de la Tourette) – tendinţa de a produce ticurile nu este precedată de anxietate şi obsesii, care se instalează înaintea compulsiilor din TOC; când ticurile sunt complexe, sugerând ritualuri, distincţia devine mai dificilă;

– tulburarea controlului impulsurilor – în cleptomanie, tricotilomanie, jocul de noroc patologic comportamentele ce decurg din lipsa controlului impulsurilor sunt urmate de gratificare (de unde şi caracterul lor adictiv) şi numai ulterior de diminuarea tensiunii (care s-ar augmenta în absenţa comportamentului impulsiv), ceea ce nu se întâmplă după consumarea unei compulsiuni în TOC; anxietatea, teama anterioară compulsiunii trebuie diferenţiată, pe cât posibil, de tensiunea, uneori intensă, însoţită de îngustarea opţiunilor volitive care se instalează progresiv înaintea trăirii impulsive; şi în acest caz distincţia necesită o anume acurateţe de analiză semiologică din partea psihiatrului;

– depresia majoră (simptomele depresive sunt secundare sentimentelor de epuizare, demoralizare, descurajare care acompaniază evoluţia îndelungată a TOC); uneori simptomele obsesionale scad în intensitate odată cu apariţia celor depresive, datorită perceperii lor pe un fond subiectiv anergic-depresiv, alteori, dimpotrivă ele se pot accentua;

– hipocondria (în care caracterul ideativ repetitiv este centrat pe funcţionarea corporală);

– tulburarea dismorfică s-ar diferenţia prin potenţialul delirant mai pregnant, *insight* consecutiv mai diminuat, propensiune evidenţiabilă clinic spre trăire depresivă a modificării corporale, cu risc suicidar chiar, sau colectarea unei comorbidităţi adictive (Phillips, 2006); când conţinutul obsesiilor este dismorfic trebuie să ne punem serios întrebarea dacă nu avem de fapt de-a face cu o tulburarea dismorfică autentică;

– tulburarea obsesivo-compulsivă de personalitate este dificil de distins de TOC, dacă nu evidenţiem stilul dezadaptativ al pacientului dominat de trăsăturile

anankaste (perfecţionism, rigiditate, indecizie, afecte contractate, lipsa generozităţii, tendinţa spre colecţionarism, devoţiune pentru muncă) şi prezent pe toată durata vieţii sale adulte, dar în versiuni mai *soft* decât în cazul TOC (unde parazitează grav viaţa cotidiană, reduc eficienţa activităţii, sunt ego-distonice, pot genera ritualuri obsesionale şi compulsive), la care însă putem surprinde momentul debutului; în plus, nu toate aceste trăsături ale stilului personal din tulburarea OC de personalitate (afect contractat, non-generozitate, devoţiune pentru muncă, rigiditate) s-au regăsit în tabloul pacienţilor cu TOC într-un studiu recent; tulburarea de personalitate nu este totdeauna o precondiţie a apariţiei TOC; stilul personalităţii obsesionale este prin el însuşi ego-sintonic fiind vorba de natura însăşi a subiectului, dar acest stil poate deveni deranjant pentru cei din anturajul său, ca orice stil psihopat! O tranşare mai puţin clară a diagnosticului poate fi în favoarea acceptării unei tulburări subclinice de tip TOC atunci când elementele de diferenţiere nu sunt foarte bine definibile clinic.

Tratament

Tratamentul psihofarmacologic

Clomipramina (Anafranil) a fost cel mai bine studiată pentru acţiunea antiobsesională. Este un serotoninergic extrem de potent, cu afinitate şi pentru receptorii NA, DA, muscarinici şi histaminici. Nu se recomandă depăşirea dozei de 250 mg/zi pentru efectul antiobsesional (creşte riscul epileptogen la 2,1%, dintre pacienţi peste media acceptată la triciclice, de 0,48%), limita inferioară fiind 150 mg/zi. Un studiu cu durata de zece săptămâni a arătat o reducere a scorului scalei Yale-Brown cu 35% faţă de 7,5% la lotul placebo. Alte studii au arătat efect bun, cu mai puţine efecte secundare, la administrarea clomipraminei în perfuzie, chiar la pacienţi la care administrarea *per os* nu dăduse rezultate. Monitorizarea cardiacă trebuie însă atent efectuată în acest mod de administrare! În general ne putem aştepta la răspuns terapeutic după 4-6 săptămâni, ceea ce este valabil pentru toate medicaţiile antiobsesionale (durată mai mare de administrare a antidepresivelor şi doză dublă faţă de doza antidepresivă uzuală).

ISRS (fluvoxamina 20-250-300 mg/zi, fluoxetina 20-60 mg, sertralina 50-150-200 mg, paroxetina 20-40 mg, citalopram 20-40-60 mg, escitalopram 20-30 mg) au efect antiobsesional similar. Absenţa răspunsului la un ISRS poate fi un factor predictiv al absenţei răspunsului la oricare altul.

Alte monoterapii utilizabile sunt venlafaxina, aripiprazolul, mirtazapina, chiar St. John's Worth (*Hypericum perforatum*) aşa cum sugerează unele studii observaţionale. Pentru a stabili o prioritate în alegerea agentului antiobsesional trebuie menţionată eficacitatea clinică a clomipraminei, aşa cum este sugerată de studiile controlate, dar luând în consideraţie profilul bun de siguranţă al antidepresivelor ISRS; acestea pot fi considerate prima alegere în majoritatea cazurilor.

Predicţia absenţei răspunsului terapeutic decurge din eşecul anterior cu un ISRS (fără să fie o regulă imuabilă), debutul precoce al OCD, comorbiditatea cu tulburarea schizotipală, prezenţa colecţionarismului, ablutomaniei, obsesiilor religioase/sexuale.

Strategii de augmentare a răspunsului cuprind creşterea dozelor, schimbarea eventual a ISRS, adăugarea unui antipsihotic (risperidona, amisulpride, haloperidol, quetiapina, aripiprazol, olanzapina), dar numai după un trial, parţial eşuat, de 3 luni de ISRS sau alţi agenţi (venlafaxina, mirtazapina, beta-blocantul pindolol). Alţi augmentatori ar fi litiul (300-600 mg/zi), buspirona (până la 60 mg), clonidina (0,1-0,6 mg/zi), clonazepam, trazodona, ondansetronul.

În cazul comorbidităţilor este necesară uneori ţintirea concomitentă a acestora în planul de tratament al TOC. De exemplu, coexistenţa unei tulburări de personalitate presupune abordarea terapeutică a acesteia înaintea tratării TOC, după unii autori, ceea ce este mai dificil în practică.

Durata tratamentului ameliorează progresiv simptomele TOC odată cu prelungirea sa peste mai mult de şase luni, chiar un an, aşa cum au demonstrat studii care au utilizat paroxetina şi sertralina.

Psihoterapia comportamentală este foarte eficientă ca unică abordare terapeutică sau asociată, ca strategie augmentativă, farmacoterapiei. Urmăreşte tehnicile de expunere şi porevenţă a răspunsului. Pacientul învaţă să reziste anxietăţii şi tentaţiei compulsiunilor eliberatoare pentru a tolera anxietatea, care va şi descreşte progresiv (fenomenul de habituare), iar tentaţia compulsiilor se va stinge. Evaluarea comportamentelor OC, a distrasului secundar, jurnalul tentativelor de rezistenţă la compulsiuni, apoi angajarea graduală, ierarhizată în situaţii anxiogene învaţă pacientul să facă faţă treptat acestora. Se pot utiliza şi tehnici de grup, membrii familiei pacientului putându-se angaja în calitate de co-terapeuţi pentru exerciţiile recomandate pentru acasă. Doar 50-60% din pacienţii care încep terapia comportamentală beneficiază de aceasta. 15-25% dintre pacienţi refuză însă tehnica sau părăsesc tratamentul pentru că nu suportă anxietatea provocată iniţial, la alţi 25% nu se obţin rezultate datorită depresiei concomitente, lipsei de înţelegere a tehnicii, lipsei complianţei la exerciţiile pe care trebuie să le continue acasă. Costul terapiei nu este mic, iar terapeuţii cu adevărat antrenaţi sunt mai puţin decât pretind a fi, afirmaţie valabilă, în special, în ţara noastră!

Tulburarea de anxietate generalizată (TAG)

Este definită conform criteriilor DSM IV - TR de o simptomatologie anxioasă şi aprehensiuni în legătură cu activităţi cotidiene banale pentru o perioadă de cel puţin 6 luni; poate fi precumpănitor legată de preocupările majore ale existenţei individului (activitate profesională, şcoală). Acuzele variabile sunt dominate de nervozitate

permanentă, iritabilitate, tremor, transpiraţii, ameţeli, palpitaţii, gură uscată, disconfort epigastric, dificultăţi de concentrare.

Se asociază tensiune musculară, insomnii, nelinişte psiho-motorie, teama că o persoană apropiată va avea un accident, se va îmbolnăvi, i se va întâmpla ceva rău. Intensitatea, durata, frecvenţa anxietăţii sunt disproporţionate faţă de probabilitatea efectivă/impactul evenimentelor receptate ca pericol. Cei afectaţi au dificultăţi în a-şi stopa trăirea anxioasă. Suferinţa duce la o scădere semnificativă în domeniul profesional, social sau în alte domenii importante pentru subiect. Pacientul frecventează de obicei un medic de familie/internist, căruia îi raportează ca tulburare primară simptomele somatice (de exemplu, diareea cronică).

Epidemiologie

– probabil una dintre cele mai răspândite suferinţe psihice

– prevalenţa pe durata vieţii *(life-time)* 4,1-6,6% *(ECA study)*, în practica primară – 8% (Sartorius 1996, în 15 centre internaţionale).

Diagnostic pozitiv

Criterii de diagnostic DSM IV – TR.

A – Anxietate şi grijă excesive (anxietate anticipatorie) legate de anumite evenimente sau activităţi (cum ar fi munca, performanţele şcolare), mai multe zile da decât nu, cel puţin 6 luni.

B – Persoana recunoaşte că îşi controlează cu dificultate îngrijorarea.

C – Anxietatea şi grija sunt asociate cu trei (sau mai multe) dintre următoarele şase simptome (acestea fiind prezente mai multe zile da decât nu, cel puţin 6 luni).

Notă: La copii este necesar un singur item.

1. nelinişte sau senzaţia „de a se simţi la limită"
2. fatigabilitate
3. dificultăţi de concentrare sau senzaţia de „minte goală"
4. iritabilitate
5. tensiune musculară
6. tulburări hipnice (dificultăţi de adormire sau de menţinere a somnului, sau somn nesatisfăcător).

D – Preocupările legate de anxietate şi grijă nu se referă la următoarele tulburări de pe axa I; se îngraşă, de exemplu, anxietatea şi grija nu sunt legate de teama de a avea un atac de panică (ca în TP), de frica de a se face de ruşine în public (ca în fobia socială), de a fi contaminat (ca în TOC), de a fi departe de casă sau de rudele apropiate (ca în anxietatea de separare), de a se îngrăşa (ca în anorexia nervoasă), prezenţa multiplelor acuze somatice (ca în tulburarea de somatizare), de

a avea o afecţiune gravă (ca în hipocondrie), iar anxietatea şi grija nu apar exclusiv în timpul TSPT.

E – Anxietatea, grija sau acuzele somatice determină o deteriorare semnificativă clinic în funcţionarea socială, ocupaţională sau în alte domenii de activitate.

F – Tulburarea nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unui medicament (de ex., ca în abuzul de substanţe) sau ale unei afecţiuni medicale generale (de ex. hipertirodism) şi nu apar exclusiv în timpul unei tulburări de dispoziţie, al unei tulburări pervazive de dezvoltare.

Comorbidităţi

– circa 65% dintre cei care au suferit oricând în viaţă de TAG au avut cel puţin încă o tulburare de axa I *(ECA study);*

– cu fobia socială 16-59% (de multe ori o precedă);

– cu fobia simplă 21-55%;

– cu tulburarea de panică 3-27%;

– cu depresia 8-39% (debutul depresiei pare să preceadă pe cel al anxietăţii);

– cu tulburările de personalitate (în populaţia clinică 31-46%, cel mai des *cluster* C–TP evitantă, dependentă, TPOC).

Pacienţii cu comorbiditate depresivă răspund mai greu la tratament, constatare valabilă pentru toate comorbidităţile. În general orice pacient cu TAG *trebuie considerat virtualmente ca având şi o altă condiţie psihiatrică asociată.*

Etiopatogenie

Vulnerabilitatea genetică este prezentă cel puţin într–un număr considerbil de cazuri (19,5-22% din rudele de gradul I ale probanzilor dezvoltă TAG faţă de 3,5% în familiile lotului de control). Studiile pe gemeni au arătat concordanţă mai mare la monozigoţi decât la dizigoţi. Pe această vulnerabilitate mediul familial augmentează dezvoltarea simptomelor anxioase (Kendler, 1995). Multe studii relevă faptul că multe tulburări anxioase (TAG, TP, TOC, fobia socială) agregă familial şi că riscul principal în aceste familii rămâne cel genetic. Neuroticismul se suprapune peste TAG în studii de analiză psihologică structurală, iar studii pe gemeni au arătat că factorii genetici care duc la apariţia acestei trăsături de bază a personalităţii nu pot fi separaţi de cei pentru TAG. Studii pe gemeni au găsit o vulnerabilitate comună şi cu depresia majoră. Alte studii neagă rolul vulnerabilităţii genetice (Mendlewicz, 1993), iar studiile de genetică moleculară nu au tranşat încă problema.

Ipoteze neurobiologice

– studii de neuroimagistică au relevat la copiii cu GAD mărirea volumului total şi al jumătăţii drepte a amigdalei; activitatea corticală frontală este crescută, iar cea a

ganglionilor bazali scăzută, ceea ce ar avea legătură cu hipervigilitatea şi tendinţa de creştere a „reacţiei de trezire";

– neurotransmiţătorii sunt probabil implicaţi, deşi nu există dovezi peremptorii, ci doar indirecte (efectul terapeutic al BDZ ar pleda pentru anomalii de legare şi distribuţie a receptorilor benzodiazepinici, efectul ISRS ar implica anomalii serotoninice).

Factori psihologici

– verbalizarea aprehensiunilor legate de evenimente viitoare (prezentă la anxioşi) ar fi echivalentul conduitelor de evitare din TP şi ar elibera pacientul pe termen scurt de anxietatea anticipatorie, dar ar fi de fapt o întărire negativă repetată, care ar menţine anxietatea pe termen lung;

– intoleranţa la incertitudine a fost definită ca inabilitatea de a accepta că evenimentele negative sunt inevitabile; ar fi prezentă mai pregnant la indivizii cu TAG decât la cei cu alte tulburări anxioase, ar genera anxietatea şi ar ceda mai uşor la terapia cognitivă care i se adresează în mod direct.

Factori sociali şi de mediu

Aceştia ar interacţiona cu vulnerabilitatea genetică şi cu stresorii, fără să se poată preciza natura acestora din urmă. Modelul diateză-stres pare realist pentru geneza TAG.

Evoluţie

Cronică (persistă o decadă sau mai mult) şi intermitentă, necesită tratament de lungă durată. Într-un studiu referitor la evoluţie, 15% dintre pacienţi apăreau ca remişi după două luni de tratament faţă de data la care se începuse studiul, iar 25% se remiseseră după doi ani; dizabilitatea secundară bolii a fost evaluată ca similară cu cea din depresia majoră/TP (Kessler, 1999 – studiul ECA).

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial cuprinde următoarele afecţiuni în care anxietatea apare ca simptom important:

– *tulburări neurologice:* neoplasme cerebrale, boli cerebrovasculare, hemoragie subarahnoidiană, migrenă, encefalite, scleroză multiplă, boala Wilson, epilepsie;

– *tulburări endocrine* (hipofizare, tiroidiene, feocromocitom, paratiroidiene);

– *boli sistemice* (cardiovasculare, anemii etc.);

– *condiţii toxice* (alcoolism şi alte intoxicaţii cronice cu droguri, sindroame de sevraj, cofeină, mercur, arsenic, organofosforice);

– *boli psihiatrice* (depresia, mania, schizofrenia, celelalte forme clinice de anxietate).

Tratament

Pacienţii cu TAG se prezintă de obicei la medicul de familie pentru simptome somatice, cel mai adesea nerecunoscute ca atare.

BDZ constituie de obicei prima alegere pentru efectul lor tranchilizant asupra pacientului şi pentru că reduc simptomele somatice ale anxietăţii. Tratamentul de durată presupune azapirone (buspirona), oricare antidepresiv din clasa ISRS (paroxetina 20-40 mg / zi beneficiază de cele mai multe studii), în general în doze mai mici decât cele recomandate în depresia majoră, IRSN (venlafaxina, duloxetina), Trazodona, beta-blocante şi diverse asocieri, individualizate, din aceste clase de psihotrope. Întrucât TAG evoluează cronic, cu eventuale remisiuni periodice şi se asociază cu alte tulburări anxioase sau/şi cu depresia, antidepresivele ISRS sunt considerate în prezent ca prima alegere atât pentru începerea, cât şi în menţinerea tratamentului.

Durata necesară pentru consolidarea tratamentului iniţial, din faza acută a bolii, este de cel puţin 6-12 luni. Tratamentul de menţinere, al cărui obiectiv este evitarea recăderilor pe termen lung, este de 1-2 ani, durată recomandată în consens de experţi terapeuţi, valabilă în prezent pentru toate tulburările anxioase descrise până aici. Studii recente recomandă asocierea Quetiapinei în doze mici (100-300 mg/zi). Triciclicele (imipramina) rămân o opţiune în limita acceptării efectele secundare colinergice şi a contraindicaţiilor. Moclobemidul şi Pregabalina (modulator al canalelor de calciu) sunt recomandate de unele studii.

Tratamentele psiho-sociale pot combina terapia cognitiv-comportamentală (restructurare, expunere, *training* autogen, de relaxare), psihoeducaţie, auto-monitorizarea simptomelor ca o primă componentă a analizei funcţionale în tehnicile cognitiv-comportamentale. Deşi nu există studii comparative care să susţină care dintre posibilele opţiuni terapeutice (ISRS *vs* psihoterapie, luate separat sau combinate) se dovedeşte mai bună, combinarea adaptată fiecărui pacient în parte pare să fie o bună strategie terapeutică, atât în TAG, cât şi în oricare dintre formele de tulburare anxioasă descrise până aici.

Date actuale pledează pentru tratamentul pe termen lung al tulburărilor de anxietate. Într-o sinteză recentă, Nutt şi Ballenger (2007) subliniază necesitatea de a se menţine tratamentul din etapa acută timp de 6 luni – 1 an, chiar mai mult, aşa cum sugerează diferite studii, dar şi consensuri terapeutice ale unor experţi europeni. În TAG studii de eficacitate cu Venlafaxină pledează pentru continuarea tratamentului timp de cel puţin 6 luni după remisiunea simptomelor anxioase; Paroxetina şi-a

dovedit eficienţa pe termen lung în TP, TOC, TAG, anxietatea socială, Sertralina în TP, TOC.

Tulburarea acută de stres (TAS)

În confruntarea cu un eveniment stresant copleşitor, care depăşeste capacitatea de adaptare, individul poate reacţiona cu o stare disociativă tranzitorie. Tulburarea acută de stres poate preceda tulburarea de stres posttraumatic al acesteia. La un lot de subiecţi post-stres prezenţa acestei reacţii a prezis în proporţie de 83% instalarea tulburării posttraumatice de stres în intervalul considerat standard, de 6 luni, în care aceasta apare, ulterior psiho-traumei.

Epidemiologie. Etiopatogenie

Sunt puţin cunoscute. Studiile, imperfecte, pentru că au evaluat loturile cercetate la luni/ani după evenimentul traumatizant, au găsit TAS la 9% dintre rezidenţii din Manhattan după atacul terorist de la 9 septembrie, 24% la supravieţuitorii unui atac terorist în Israel, 94% la victimele violurilor, 13-25% la supravieţuitori ai unor accidente de circulaţie. Etiopatogenia se suprapune peste cea acceptată pentru TSPT, adică o combinaţie de factori de vulnerabilitate genetică, personalitate premorbidă disarmonică, lipsa suportului social concomitentă acţiunii stresante, intensitatea stresului, semnificaţia subiectivă a acestuia pentru individ.

Diagnostic pozitiv

Criteriile de diagnostic al tulburării acute de stres, după DSM-IV:

A. Persoana a fost expusă unui eveniment traumatic în care ambele condiţii expuse mai jos au fost prezente:

1. Persoana a avut experienţa, a fost martoră sau a fost confruntată cu un eveniment sau cu evenimente care au implicat moarte sau lezare gravă, sau o ameninţare la adresa integrităţii fizice proprii sau a altora.
2. Răspunsul persoanei a implicat frica intensă, neajutorare sau oroare.

B. Fie în timpul sau după trăirea evenimentului traumatic, persoana prezintă trei (sau mai multe) dintre următoarele simptome disociative:

3. o senzaţie subiectivă de amorţeală, detaşare sau absenţă a responsivităţii emoţionale
4. diminuarea conştientizării mediului înconjurător (se simte „ameţit")
5. derealizare

6. depersonalizare
7. amnezie disociativă (de ex., incapacitate de a-şi aminti un aspect important al evenimentului traumatic).

C. Evenimentul traumatic este retrăit persistent în cel puţin unul din modurile următoare: imagini recurente, gânduri, visuri, iluzii, episoade de *flashback* sau senzaţia de retrăire a experienţei respective; sau suferinţă la expunerea de evenimente care amintesc de trauma suferită.

D. Evitarea persistentă a stimulilor care produc rememorări ale traumei (de ex., gânduri, sentimente, conversaţii, activităţi, locuri, oameni).

E. Simptome marcate de anxietate sau excitabilitate crescută (de ex., tulburări de somn, iritabilitate, dificultăţi de concentrare, hipervigilenţă, răspunsuri la tresărire exagerate, nelinişte motorie).

F. Tulburarea produce o suferinţă clinic semnificativă sau alterarea funcţionării sociale, ocupaţionale sau în alte domenii importante de activitate sau diminuează capacitatea individului de a duce la îndeplinire sarcini importante cum ar fi obţinerea asistenţei necesare sau mobilizarea resurselor personale prin relatarea evenimentului traumatic membrilor familiei.

G. Tulburarea persistă minimum 2 zile şi maximum 4 săptămâni şi apare în intervalul de 4 săptămâni de la producerea evenimentului traumatic.

H. Tulburarea nu se datorează efectelor directe, fiziologice ale vreunei substanţe (de ex., drog de abuz, medicaţie) sau unei afecţiuni medicale generale nu poate fi explicată mai bine de o tulburare psihotică scurtă şi nu este doar o exacerbare a unei tulburări preexistente de Axa I sau Axa II.

Dacă aceste simptome se prelungesc mai mult de o lună, trebuie avut în vedere diagnosticul de tulburare de stres posttraumatic.

Evoluţie

Aproximativ trei sferturi din cei cu TAS vor dezvolta TSPT, în special cei care au prezentat stări disociative (aşa cum a demonstrat un studiu de *follow-up* la 7 luni după TAS). Pe de altă parte, 50% din cei cu TSPT nu au întrunit anterior criterii pentru TAS. Sunt şi subiecţi cu stări disociative şi tulburări cognitive evidente (stări confuzionale reactive) care se remit spontan în timp după TAS.

Diagnostic diferenţial

– tulburarea psihotică scurtă când manifestările clinice ale TAS sunt *psihotic-like*, cu derealizare, depersonalizare, disociere;

– stări confuzionale asociate unui traumatism cranio-cerebral/intoxicaţii alcoolice acute;

– TSPT, de care se diferenţiază prin criteriul temporal (TAS nu depăşeşte o lună).

Tratament

Principiile tratamentului decurg din teoria intervenţiei în criză (Caplan, 1984): rapiditatea intervenţiilor, susţinerea empatică şi psihologică, persuasiunea, informarea pacientului pentru a minimiza percepţia catastrofică a stării sale şi evidenţierea realistă a perspectivelor pozitive, se vor evita sancţiunile blamante legate de producerea accidentului stresant, se va sublinia asumarea răspunderilor de către cei care intervin şi acceptarea necondiţionată a nevoii de ajutor celor în starea acută de şoc, tratarea anxietăţii, la nevoie sedarea, intervenţia în criză orientată către pacient şi circumstanţele situaţiei stresante. Când acestea privesc un grup de persoane, după o catastrofă, se vor identifica resursele disponibile, se va iniţia un centru pentru intervenţia în criză adaptat nevoilor, în funcţie de resursele disponibile. Tranchilizarea se va face cu lorazepam injectabil/per os (1-2 mg), diazepam, clonazepam (10-20 mg), Alprazolam, Haloperidol 5-10 mg injectabil/per os, antipihotice atipice injectabile (olanzapină, ziprasidonă, aripiprazol) sau orale (olanzapină Orodispersabilă).

Tulburarea de stres posttraumatic (TSPT)

Această tulburare nu mai este în prezent considerată un răspuns normal la o psiho-traumă intensă. Dimpotrivă, se consideră că traumatismul stresant nu este decât *trigger*-ul care declanşează un răspuns endogen, în cadrul unei vulnerabilităţi individuale crescute.

DSM - IV defineşte caracteristicile psiho-traumei după cum urmează:

1. Ameninţare fizică vitală la adresa integrităţii corporale, de exemplu:
   a) expunerea la o confruntare militară, atac violent la propria persoană (inclusiv violul, tâlhăria), violenţa domestică, accidente de automobil, abuz sexual/fizic al copilului, neglijarea copilului, dezastre naturale, boală cu debut supraacut, catastrofal;
   b) faptul de a fi asistat la un eveniment psiho-traumatizant;
   c) relatarea unei astfel de psiho-traume suportată de o persoană semnificativă emoţional.

2. O caracteristică definitorie a evenimentului traumatizant constă în aceea că răspunsul individului presupune frica intensă, sentimentul de neputinţă sau oroare. Datorită intensităţii sentimentelor asociate traumei, percepţia acesteia poate fi distorsionată, astfel încât poate fi percepută ca fragmente de senzaţii, iar aprecierea timpului poate fi alterată/încetinită/accelerată. Sentimentele pot fi disociate de evenimente şi ordinea în care acestea s-au petrecut şi pot apărea diferite grade de amnezie totală sau parţială pentru evenimentul psiho-traumatizant.

Epidemiologie

Prevalenţa pe durata vieţii în SUA este între 1 şi 14%, limita superioară a intervalului atingându-se dacă se consideră şi simptomele subclinice ale tulburării de stres posttraumatic. *Epidemiological Catchment Area Study* a arătat că cifra cea mai apropiată de realitate ar fi 1,3% (Ornstein, 1998). Rata medie a prevalenţei pe durata vieţii pentru veteranii războiului din Vietnam a fost de 15%. De altfel, *sindromul post-Vietnam* a fost entitatea conceptuală care a precedat introducerea tulburării în ediţia a III-a a DSM. Procentele au variat astfel: soldaţii expuşi la un nivel mediu de participare la conflictul militar au avut o rată de 28%, faţă de 65% la cei implicaţi în conflicte foarte acute. La victimele torturilor, rata a fost de 90%. La victimele unui atac fizic violent, rata este de 20%, victimele violului au o rată de 50% (în diferite studii). După un accident de circulaţie, rata este de 10-30% şi participanţii continuă să prezinte simptomele reacţiei de stres posttraumatic timp de încă 6-18 luni după accident. Probabilitatea de a face tulburarea este de două ori mai mare la femei comparativ cu bărbaţii. La noi în ţară, s-au făcut astfel de studii după cutremurul catastrofal din 1977, dată la care tulburarea nu era codificată în clasificările internaţionale. „Reacţii acute de şoc" s-au înregistrat într-o proporţie considerabilă (V. Predescu, 1989).

Diagnostic pozitiv

Criteriile propriu-zise de diagnostic DSM presupun:

A. Marca tulburării de stres posttraumatic este reiterarea subiectivă a simptomelor iniţiale şi caracterul lor intruziv. Memoria evenimentului stresant este de tip traumatic: reamintirile sunt vii, însoţite de cortegiul iniţial de senzaţii corporale pe care pacientul nu le poate controla. Coşmarurile sunt caracteristice, sunt repetitive, atât de vii şi cvasi-reale, încât întrerup brutal somnul, astfel încât bolnavului ajunge să-i fie teamă să mai adoarmă pentru a nu le avea din nou şi din nou. Halucinaţiile, *flash-back*-urile dau senzaţia pacientului că retrăieşte evenimentul stresant. Hiperreactivitatea sistemului vegetativ însoţeşte tensiunea emoţională crescută în care trăieşte zilnic bolnavul (palpitaţiile, presiunea toracică, respiraţia precipitată, transpiraţiile însoţesc de fiecare dată rememorarea psiho-traumei).

B. Dizabilitarea pacientului se produce prin comportamentul de evitare a oricăror situaţii care ar putea readuce trauma în prim-planul memoriei, până la amnezia traumei ca atare. De asemenea, apar o stare de indiferenţa afectivă manifestată prin detaşare faţă de realitate, de anturaj, de propriile motivaţii anterioare, atenuarea amplitudinii propriilor emoţii, abandonarea activităţilor până atunci importante.

C. Iritabilitatea crescută apare pe fondul unei lipse constante a relaxării în faţa oricăror stimuli *(hyperarousal)* care se manifestă prin: dificultatea inducerii somnului;

izbucniri de furie; dificultăţi de concentrare; hipervigilitate; reacţii exagerate la stimuli anodini.

Etiopatogenie

Tulburarea de stres posttraumatic este o suferinţă care se instalează de obicei insidios, la individul aparent sănătos, însoţită de modificări biologice (Ornstein, 2000), intens studiate în ultimii ani la veteranii diferitelor conflicte militare şi la victimele actelor de violenţă interpersonală.

Elementele neurobiologice ale reacţiei de stres normale:

– noradrenalina, prin intermediul neuronilor noradrenergici pontini (din locus cœruleus) care au proiecţii în multiple arii cerebrale determină orientarea atenţiei selective către stimulii nou apăruţi în câmpul perceptiv, stimulând concomitent activarea vegetativă simpatică;

– serotonina reglează răspunsul la stres;

– cortizolul contracarează acţiunea activatoare a catecolaminelor, restabilind homeostazia, asigură *feed-back*-ul negativ al răspunsului la stres şi pregăteşte organismul pentru a face faţă stresului prin efectele metabolice generale.

În cursul tulburării de stres posttraumatic, activarea simpatică este răspunzătoare de o multitudine din reacţiile somatice şi psihice apărute (tahicardia, tulburările de somn, reacţiile exagerate la stimuli anodini etc). Anomaliile axei hipotalamo-hipofizo-adrenosuprarenale sunt reflectate în special în variaţiile cortizolemiei. Astfel, în forma cronică, nivelul cortizolului este constant diminuat (sensibilitate crescută a receptorilor glucocorticoizi, *feed-back* negativ intens şi sensibilizarea axei hipotalamo-hipofizo-adrenosuprarenale), iar în forma acută este crescut, ca şi în depresia majoră sau stresul cronic, prin mecanismele inverse (Yehuda, 1998). Scăderea cortizolului imediat după psiho-traumă ar fi un factor de risc pentru apariţia tulburării de stres posttraumatice.

Hiperactivitatea amigdalei, dovedită de studiile imagistice cerebrale, implicată în controlul emoţional, ca şi în mecanismele memoriei afective ar fi interferată inadecvat, prin intermediul hipocampului sau cingulatului anterior, care ar determina inhibarea acesteia, ceea ce ar duce la fragmentarea amintirilor legate de psihotraumă, care ar rămâne doar nişte fragmente perceptive, rupte din contextul narativ iniţial şi ar acţiona ca elemente de stimulare a trăirilor psihopatologice (Van der Kolk s.a., 1994; Rauch ş.a., 1998).

Evoluţie

Evoluţia tulburării de stres posttraumatic poate fi:

– acută, dacă simptomatologia nu durează mai mult de 3 luni;

– cronică, dacă depăşeste 3 luni;

– tardivă, dacă debutul are loc la cel puţin 6 luni de la impactul cu stresorul;

– se mai menţionează o evoluţie intermitentă, când simptome componente ale tabloului bolii survin în acest mod o perioadă indeterminată de timp, după impactul cu stresorul;

– reziduală.

Tulburarea se poate uneori reactivă, chiar la ani după o aparentă remisiune.

Când impactul cu stresorul presupune violenţa interpersonală, riscul pentru evoluţia cronică este considerabil.

Circa 50% dintre pacienţi se vindecă; la ceilalţi 50%, evoluţia devine cronică, simptomele fiind prezente şi după un an de la debut.

Diagnostic diferenţial

• Depresia majoră se deosebeşte de tulburarea de stres posttraumatic prin prezenţa în prim plan a depresiei însoţită de ideile de inutilitate, vinovăţie, pierderea / creşterea în greutate; cele două afecţiuni au în comun sentimentul de deznădejde, izolarea socială, tulburările de somn, detaşarea, iar tulburarea de stres posttraumatic se poate complica secundar cu depresia.

• Tulburarea bipolară are în comun cu tulburarea de stres posttraumatic dispoziţia labilă, iritabilitatea, izbucnirile de furie (din faza maniacală), tulburările de somn, dar ultimei îi lipseşte dispoziţia expansivă, euforică.

• Tulburările psihotice trebuie diferenţiate atunci când, în cadrul tabloului simptomatologic al tulburării de stres posttraumatic sunt prezente halucinaţiile, care au însă o evidentă relaţie cu conţinutul psiho-traumei şi nu sunt însoţite de tulburări formale ale gândirii sau de idei delirante.

• Alte tulburări din spectrul anxietăţii psihopatologice:

– tulburarea de panică are multe elemente semiologice comune cu tulburarea de stres posttraumatic (hiperreactivitatea vegetativă simpatică), dar se deosebeşte prin reiterarea crizei anxioase şi absenţa elementelor intruzive de memorie;

– tulburarea obsesivo-convulsivă care se aseamănă prin prezenţa comportamentelor de evitare, intruzivitate, dar se deosebeşte prin celelalte elemente semiologice (compulsiile, absenţa psiho-traumei caracteristice din tulburarea de stres, predominanţa obsesionalităţii ideative);

– tulburări organice cu sindroame psihice: epilepsia temporală, leziuni posttraumatice cerebrale ce se pot asocia unui act violent, abuzul de substanţe psihoactive;

– tulburările de tip disociativ;

– tulburările false (factice), simularea trebuie, de asemenea, excluse prin evaluarea amănunţită, anamnestică şi semiologică.

Evaluarea caracteristicilor psiho-traumei acuzate de (presupusul) pacient devine în acest context deosebit de importantă dacă ţinem cont de criteriile specificate de DSM-IV.

Tratament

Timpul este, pentru o parte dintre pacienţi, cel mai eficient tratament. Există însă o parte dintre ei pentru care evenimentul psiho-traumatic rămâne activ în memorie, dominându-le existenţa subiectivă şi obiectivă. Pentru a-şi controla amintirile intruzive ale psiho-traumei, care se pot extinde şi pot fi activate, provocate de un număr crescut de evenimente cu efect de *trigger,* aceşti pacienţi pot recurge la ajutorul substanţelor psiho-active (alcool, droguri), una dintre complicaţiile şi comorbidităţile cel mai frecvent întâlnite în tulburarea de stres posttraumatică. Se poate ajunge la perpetuarea, ca într-un cerc vicios, a rememorării dureroase a traumei, care determină cu timpul abandonarea „luptei cu amintirile", ca şi a inserării în realitate, care devine obositoare pentru pacient, silit astfel să facă faţă, ca într-o „contabilitate dublă" realităţii şi fundalului chinuitor al retrăirilor penibile ale psiho-traumei pe care încearcă în permanenţă să le evite.

Tratamentul presupune o abordare complexă în care psihoterapia cognitiv-comportamentală dublează farmacoterapia. Tratamentul comorbidităţilor presupune, de asemenea, farmacoterapie şi psihoterapie. Se utilizează în primul rând ISRS, dar şi antidepresivele triciclice; trazodona, mirtazapina şi doxepina administrate în doze unice vesperal potenţează şi somnul. Benzodiazepinele reduc reacţia de hiperexcitabilitate (*„hyperarousal"*), dar trebuie administrate cu grija de a nu induce dependenţa, factor de risc considerabil la aceşti pacienţi. Benzodiazepinele pot exacerba, de asemenea, simptomele disociative.

TULBURĂRILE SOMATOFORME

Tulburările somatoforme. Neurastenia. Sindromul oboselii cronice

Acest grup de tulburări au fost relativ recent introduse în taxonomia psihiatrică pentru a facilita diagnosticul diferenţial al unor condiţii psihiatrice în care problema prioritară de diagnostic derivă din mimarea unei condiţii somatice, aşa cum de altfel sugerează chiar denumirea lor. Aşa cum observă Tasman (1998), această clasă a fost introdusă în DSM-IV, dar şi în I.C.D.-10 mai curând pentru utilitatea lor clinică,

decât dintr-o presupusă etiologie comună. De altfel, aşa cum vom vedea, etiologia lor rămâne eclectică, în bună măsură determinată de mecanisme psiho-dinamice.

Considerăm importantă această clasă de tulburări pentru practica de graniţă a celorlalte specialităţi medicale cu psihiatria tocmai pentru faptul că traiectoria pe care o parcurge pacientul în căutarea alinării suferinţei sale oscilează între toate aceste specialităţi, cu investigaţiile lor paraclinice cu tot, pentru a ajunge finalmente în cabinetul de psihiatrie. După cum există şi situaţia inversă, când psihiatrul trimite pacientul, pe bună dreptate, pentru investigaţii menite a face un corect diagnostic diferenţial, la diferite alte cabinete, exasperându-i pe medicii „somaticieni" cu „pretinsele" acuze ale unui pacient psihiatric. De fapt, este vorba de o suferinţă psihică în care, în plan simptomatic, nu apar pregnant simptomele psihice, ci o preocupare supradimensionată, exagerată, uneori de la bun început vizibil nejustificată pentru pretinse simptome fizice sau pentru pretinse boli somatice. Aceste simptome/boli somatice nu sunt însă sub controlul voluntar al pacientului, nu sunt în nici un caz simulate de acesta pentru a obţine vreun beneficiu secundar, după cum nu sunt nici intenţional produse prin mecanismul tulburărilor factice (false) pentru obţinerea beneficiului primar. Această particularitate „umbreşte" de altfel relaţia medic-pacient, primul suspectându-l pe al doilea de simulare, pentru beneficii secundare, acesta din urmă insistând cu atât mai mult în susţinerea simptomelor lui, care în plan subiectiv sunt reale, penibile şi chinuitoare şi pentru care pacientul se consideră îndreptăţit să solicite tratament şi îngrijire medicală. De aceea, relaţia medic-pacient nu este, de regulă, o relaţie empatică în cazul acestor tulburări, ci mai degrabă una tensionată, medicul având tendinţa să rejecteze pacientul care reuşeşte rareori să-l convingă pe deplin asupra „legitimităţii" şi autenticităţii suferinţei sale. De aceea, este important ca medicii de alte specialităţi, altele decât psihiatria, să înţeleagă şi să cunoască aceste tulburări pentru a-i trimite pe aceşti pacienţi să-l investigheze şi, în sfârşit, pentru a înţelege că ei nu sunt simulanţi, ci oameni cu o suferinţă psihică reală, chiar dacă – la prima vedere – suferinţa lor se prezintă cu această faţadă somatică. Aşa cum precizează explicit Manualul Diagnostic şi Statistic al Tulburărilor Mintale – ediţia a IV-a al Asociaţiei Americane de Psihiatrie (1994) însăşi raţiunea introducerii acestei categorii taxonomice a fost aceea de a pune la un loc, sub o aceeaşi denumire, tulburări polimorfe ca manifestare şi de a stimula astfel demersul medicilor de diferite specialităţi de a parcurge un diagnostic diferenţial corect şi complet care să excludă condiţiile medicale generale oculte sau induse de consumul de substanţe psiho-active care ar putea să aibă simptome clinice asemănătoare.

Această grupă de tulburări introdusă în clasificările moderne nu trebuie confundată cu tulburările psiho-somatice (colita ulceroasă, astmul bronşic, hipertensiunea arterială, artrita reumatoidă, neurodermatita, tireotoxicoza, ulcerul peptic) pentru că acestea sunt boli ale căror alterări morfologice şi tablouri clinice sunt, cel puţin ipotetic, datorate unor factori psihologici ce ţin de perturbări ale afectivităţii, trăirilor emoţionale şi capacităţii individului de a le exprima. Este vorba deci de o ipoteză etiologică unitară, ceea ce nu este cazul pentru tulburările somatoforme.

Definiţie

Conform clasificării internaţionale a bolilor a OMS (ICD–10), tulburările somatoforme sunt tulburări în care pacientul prezintă în mod repetat simptome fizice, însoţite de repetate solicitări pentru investigaţii medicale, în pofida faptului ca medicii îl asigură, în mod repetat, ca aceste simptome nu au un substrat medical.

Acuzele somatice sunt acompaniate în mod evident de stări subiective penibile, neplăcute, sesizate de pacient, care le percepe corect, ca trăiri interioare, subiective, sau care sunt consecinţa unor conflicte exterioare al căror punct de pornire se află tot în modul în care acesta îşi prezintă simptomele. Deşi aceste stări îi provoacă prejudicii, neplăceri, pacientul refuză să accepte originea lor psihică, dimpotrivă, dacă nu reuşeşte să-i convingă pe medici de realitatea pretinsei organicităţi a simptomelor sale poate adopta adeseori un comportament de tip histrionic, prin intermediul căruia încearcă să manipuleze relaţia cu aceştia în sensul de a-i determina să-i accepte acuzele. De altfel „tulburarea de somatizare", componentă a grupului tulburărilor somatoforme, reprezintă denumirea modernă a termenului clasic de isterie (cunoscută şi ca sindromul Briquet).

Tulburările somatoforme îmbracă forma unui tablou asemănător la pacienţii aparţinând unei aceleiaşi culturi pentru că, aşa cum precizează ICD-10, ele reprezintă un mod acceptat cultural de a concepe şi „exhiba" boala somatică şi de a explica simptomele de natură organică.

Etiopatogenia somatizării

Somatizarea este mecanismul psihologic generic care stă la originea tuturor acestor tulburări. Se poate manifesta în plan clinic fie ca simptom, fie ca sindrom.

Somatizarea din cadrul tulburărilor somatoforme, care nu trebuie confundată cu somatizarea anxietăţii din tulburările psiho-somatice, constă în tendinţa pacientului de a acuza trăirea subiectivă a unor senzaţii penibile ca răspuns la stresori psiho-sociali, de a considera aceste senzaţii penibile ca fiind datorate unei suferinţe somatice şi de a solicita, în consecinţă, îngrijiri medicale.

Somatizarea implică, de asemenea, o anumită perturbare în modul de percepere, organizare, atribuire a cauzalităţii simptomelor şi / sau exprimare a simptomelor fizice. Din punct de vedere etiologic pot fi inventariate mai multe ipoteze:

a) *somatizarea ca defensă intrapsihică:* de sorginte psihanalitică, această ipoteză susţine că pacientul se apără de impulsurile/afectele inacceptabile (senzaţii corporale, impulsuri sexuale sancţionate cultural etc.), astfel încât durerea şi celelalte simptome fizice ar fi pedeapsa meritată pentru existenţa unor asemenea impulsuri, care totuşi mai apar;

b) *somatizarea ca semnal de comunicare,* prin intermediul simptomelor pacientul făcându-şi auzită solicitarea de a primi îngrijirile medicale. Acest mijloc de

semnalizare ar funcţiona şi în cazul beneficiului primar, acela de a-şi câştiga rolul de bolnav;

c) *ipoteza incongruenţei concepţiilor despre natura bolii dintre medic şi pacient,* care îl împiedică pe pacient să răspundă adecvat la tratament şi să solicite în mod excesiv recomandarea utilizării altor presupuse tratamente existente, dar care nu i-au fost încă administrate;

d) *ipoteza teoriei învăţării* ar consta în reamintirea unor modele de roluri anterior învăţate, din trecutul pacientului, pe care acesta le reutilizează ca mijloace de exprimare a unor trăiri penibile actuale;

e) *ipoteza stigmatului cultural al bolii psihice* îl face pe pacient să prefere acceptarea unei suferinţe somatice, în locul celei psihice;

f) *ipoteza unor defecte de lateralizare în funcţionalitatea cerebrală,* sugerată de studiile imagistice, ar putea explica de ce alexitimia şi scăderea atenţiei la testele neuropsihologice ar sta la originea exprimării „mascate" a unor suferinţe psihice prin intermediul simptomelor somatice.

Clasificarea tulburărilor somatoforme:

- tulburarea de somatizare;
- tulburarea somatoformă nediferenţiată;
- tulburarea conversivă;
- tulburarea cu durere psihogenă (tulburarea somatoformă dureroasă);
- hipocondria (tulburarea hipocondriacă);
- tulburarea dismorfică;
- tulburarea somatoformă fără alte specificaţii;
- neurastenia;
- sindromul oboselii cronice.

TULBURAREA DE SOMATIZARE

Tulburarea de somatizare este o tulburare cronică polisimptomatică ce se însoţeşte de o semnificativă diminuare a funcţionării normale a individului, precum şi de solicitarea frecventă a serviciilor medicale.

Epidemiologie

Prevalenţa pe durata vieţii, în populaţia generală, este estimată la 0,1:0,5%.

Raportul femei/bărbaţi este, după diferite studii, 5/20. Este posibil ca bărbaţii să fie subdiagnosticaţi şi, în consecinţă, raportul real să fie mai apropiat de limita inferioară a intervalului.

La o rată femei/bărbaţi de 5 la 1 prevalenţa pe durata vieţii la femei, în populaţia generală poate fi de 1-2%.

Printre pacienţii medicilor de familie şi generalişti (conform statisticilor din SUA) 5-10% primesc diagnosticul de tulburare de somatizare, fiind mai frecventă printre cei mai puţin educaţi şi cu poziţii sociale inferioare.

Diagnostic pozitiv

Criteriile de diagnostic DSM IV-TR:

A. Un istoric îndelungat de acuze somatice, cu debut înaintea vârstei de 30 de ani, care se manifestă pe parcursul mai multor ani şi care au drept rezultat solicitarea tratamentului sau cauzează suferinţă semnificativă clinic sau alterări sociale, ocupaţionale sau în alte domenii importante ale funcţionării;

B. Fiecare dintre următoarele criterii trebuie să fie îndeplinit, simptome individuale putând apărea oricând pe parcursul evoluţiei tulburării:

1. patru simptome algice: un istoric de suferinţă în raport cu cel puţin patru zone sau funcţii (de ex.: cap, abdomen, spate, articulaţii, extremităţi, torace, rect, menstruaţie, act sexual, micţiune),
2. două simptome gastrointestinale: un istoric de minimum două simptome gastrointestinale, altele decât simptomele algice (de ex.: greaţă, meteorism, flatulenţă, vărsături, altele decât în cursul sarcinii, diaree, intoleranţă la diferite alimente),
3. un simptom sexual: o perioadă de manifestare a cel puţin unui simptom de dereglare sexuală sau a funcţiei reproductive, altul în afară de durere (de ex.: scădere libidinală, disfuncţie erectilă sau de ejaculare, menstruaţii neregulate, metroragie, vărsături pe toată durata sarcinii),
4. un simptom pseudoneurologic: o perioadă de manifestare a cel puţin unui simptom sau deficit ce sugerează o tulburare neurologică, care nu se limitează la simptome algice (de ex.: simptome conversive, cum ar fi deteriorarea coordonării sau echilibrului, paralizie sau slăbiciune localizată, dificultăţi de deglutiţie, senzaţie de nod în gât, afonie, retenţie urinară, halucinaţii, pierderea simţului tactil sau de durere, diplopie, cecitate, crize epileptice sau simptome disociative, cum ar fi amnezia, pierderea cunoştinţei, alta decât leşinul);

C. Fie (1), fie (2):

1. După investigaţii de specialitate corespunzătoare, niciunul dintre simptomele de la criteriul B nu poate fi explicat pe deplin de o condiţie medicală generală cunoscută ori de efectele directe ale unei substanţe (de exemplu, un drog de abuz, un medicament),
2. Atunci când există o condiţie medicală generală legată de simptom, acuzele somatice sau alterările sociale sau ocupaţionale rezultante sunt excesive faţă de ceea ce ar fi de aşteptat pe baza anamnezei, a examenului somatic sau a datelor de laborator;

D. Simptomele nu sunt produse intenţional sau simulate (ca în tulburările factice sau în simulare).

Caracteristici clinice

Debutul poate fi precoce (chiar în adolescenţă !), vârsta cea mai frecventă fiind 25-30 de ani.

- Pacientul este insistent în a-şi înşirui lista de simptome (uneori chiar scrisă şi cvasi-interminabilă), relatarea fiind presărată cu descrieri plasice, colorată cu multe adjective şi comparaţii, menite să exprime cât mai convingător dramatismul simptomelor şi răsunetul afectiv pe care acestea îl atrag.
- Uneori pacientul menţionează frecventarea şi a vindecătorilor profani, prezintă liste de medicamente şi remedii naturale deja utilizate fără succes.
- Pacientul nu discriminează simptomele somatice de trăirile sale emoţionale, aglutinându-le în dramatismul inautentic al acuzelor somatice.
- Aceşti pacienţi sunt susceptibili la iatrogenizare, de aceea medicul trebuie să fie circumspect, rezervat în afirmaţii, odată ce bănuieşte că se află în faţa unui astfel de pacient.
- Relaţia medic-pacient sfârşeşte prin a deveni frustrantă pentru ambele părţi.

Comorbiditate

Tulburare de somatizare ce poate coexista cu alte afecţiuni, circa două treimi din aceşti pacienţi prezentând şi alte simptome psihiatrice, o jumătate dintre ei, alte boli psihice (tulburare anxioasă, abuz de substanţe psiho-active, tulburare de stres posttraumatică).

Dintre tulburările de personalitate (prezente la circa 70% dintre pacienţii cu tulburare de somatizare), mai frecvente sunt cea histrionică, paranoidă, evitantă, *borderline*, antisocială.

Frecvent se întâlneşte abuzul sexual în copilărie şi neglijarea afectivă (30-70%).

Unele studii pledează pentru istoric familial al acestei tulburări, ceea ce ar sugera o participare etiopatogenică influenţată genetic sau cultural (prin învăţarea unor anumite comportamente de răspuns la stres). Argumentele ar fi următoarele: 10-20% dintre rudele de gradul I de gen feminin ale femeilor cu tulburare de somatizare dezvoltă afecţiunea la un moment dat; rudele masculine ale pacientelor au în proporţie mai mare tulburare de personalitate antisocială sau probleme legate de abuzul de substanţe psiho-active; studiile de adopţie au demonstrat că pacienţii au o probabilitate de cinci ori mai mare să prezinte tulburare de somatizare dacă au un părinte biologic sau adoptiv care are boala.

Evoluţie

Evoluţia este episodică, cu episoade de 6-9 luni şi cu perioade de (relativă) liniştire de 9-12 luni.

Diagnostic diferenţial

Simptomele sunt cronice, fluctuante şi variabile, remisiunea lor totală este rară sau inexistentă şi, deşi ele sunt cel mai intens exprimate în perioada vârstei adulte tinere, înaintarea în vârstă nu se însoţeşte de completa lor remisiune. Se ajunge la disfuncţie socio-ocupaţională pentru că pacienţii solicită frecvent concediu medical, merg din doctor în doctor. Sunt pacienţi dificili, care antrenează contratransfer din partea medicului şi care refuză psihoterapia. Sunt implicate multiple organe, dar nu se decelează leziuni evidenţiabile, nici modificări ale testelor de laborator care să sugereze o anumită afecţiune organică. Spre deosebire de tulburarea de somatizare, afecţiunile organice pe care aceasta le poate sugera se caracterizează prin:

– implicarea unui singur organ;

– dacă debutul este precoce şi evoluţia cronică, se pot decela cu timpul semne fizice şi leziuni organice la nivelul organului respectiv;

– sunt prezente de la început modificări ale testelor paraclinice specifice.

Boli somatice care pot avea evoluţie fluctuantă şi care trebuie avute în vedere pentru diagnosticul diferenţial sunt: scleroza multiplă, porfiria acută intermitentă, lupusul eritematos sistemic, afecţiuni endocrine şi infecţioase.

Boli psihice care pot avea manifestări temporar asemănătoare tulburării de somatizare: schizofrenia cu deliruri multiple de tip somatic; tulburările anxioase (îndeosebi atacul de panică); tulburarea depresivă, mascată de un tablou cu multiple acuze somatice; alte tulburări somatoforme.

Tratament

Pacientul cu tulburare de somatizare beneficiază de tratament dacă se află în grija unui singur medic, care trebuie să-i asigure un orar regulat (lunar) de vizite. Când bolnavul frecventează mai mulţi medici va avea ocazia să-şi dezvolte excesiv tendinţa de a produce simptome somatice. Medicul curant poate fi chiar medicul de familie, care trebuie să-i ofere ocazia de a-şi expune simptomele, dar în cadrul unor vizite scurte, în care interviul să fie precedat de o examinare ţintită pe simptomul/ simptomele acuzate „în premieră" de pacient. Examenele de laborator care s-ar impune trebuie în general evitate. Metodele cele mai indicate sunt psihoterapia individuală (de orientare psihodinamică/comportamental-cognitivă) sau de grup.

Pacientului trebuie să i se limiteze contactul cu medicul în afara vizitelor regulate preprogramate.

Consultaţia la psihiatru nu trebuie să marcheze sfârşitul relaţiei terapeutice cu medicul de familie, ci doar să constituie o reevaluare a schemei terapeutice.

Uneori poate fi nevoie de administrarea unui tratament medicamentos psihotrop, îndeosebi când sunt prezente comorbidităţi depresive/anxioase, dar acesta trebuie atent administrat şi monitorizat întrucât acest gen de pacient tinde să utilizeze medicaţiile într-o manieră proprie, încălcând prescripţiile medicale.

TULBURAREA SOMATOFORMĂ NEDIFERENŢIATĂ

Este denumită şi *sindromul de somatizare* sau *tulburarea de somatizare subclinică.*

Această tulburare include diferite forme subclinice de somatizare: sindromul de oboseală cronică, alergii ecologice, sensibilităţi la diverse substanţe chimice şi fibromialgia.

Epidemiologie

Apare de regulă la femei tinere cu statut socio-economic scăzut. Este de 30 de ori mai frecventă decât tulburarea de somatizare. Prevalenţa pe durata vieţii se situează între 4-11%.

Diagnostic pozitiv

Criteriile de diagnostic conform DSM IV-TR:

A. Una sau mai multe acuze somatice (de exemplu, oboseală, inapetenţă, acuze gastro-intestinale sau urinare);

B. Fie (1), fie (2):

1) după investigarea adecvată, simptomele nu pot fi explicate pe deplin de o condiţie medicală generală cunoscută ori de efectele directe ale unei substanţe (de exemplu, un drog de abuz, un medicament);
2) atunci când există o condiţie medicală generală legată de simptom, acuzele somatice sau alterările sociale sau ocupaţionale rezultante sunt excesive faţă de ceea ce ar fi de aşteptat pe baza anamnezei, a examenului somatic sau a datelor de laborator;

C. Simptomele cauzează suferinţă semnificativă clinic sau alterări sociale, ocupaţionale sau în alte domenii importante ale funcţionării;

D. Durata tulburării este de cel puţin 6 luni;

E. Tulburarea nu este explicată mai bine de o altă tulburare mintală (de exemplu, o altă tulburare somatoformă, disfuncţie sexuală, tulburare a dispoziţiei, tulburare anxioasă, tulburare de somn sau tulburare psihotică);

F. Simptomele nu sunt imitate sau produse intenţionat (ca în tulburarea factice sau în simulare).

Tabloul clinic şi evolutiv

Asemănător cu cel al tulburării de somatizare.

Diagnosticul diferenţial şi tratamentul

Urmăresc aceleaşi obiective ca şi în cazul tulburării de somatizare.

TULBURAREA ALGICĂ

Tulburarea se prezintă ca un tablou clinic somatoform în care durerea este acuza predominantă şi care apare în contextul în care pacientul afirmă boala fizică şi solicită tratament.

Epidemiologie

Prevalenţa nu este cunoscută. Incidenţa maximă este în a treia şi a patra decadă de viaţă. Simptomele diferă în funcţie de sexe: femeile acuză de obicei cefalee, bărbaţii dureri în zona dorsală. Se menţionează istoric familial crescut de depresie, alcoolism şi chiar tulburare cu durere psihogenă. Tulburarea apare după un stresor precipitant.

Diagnostic pozitiv

Criteriile D.S.M.-IV-TR pentru tulburarea algică:

A. Senzaţia de durere în unul sau mai multe sedii anatomice este acuza principală a tabloului clinic, senzaţia fiind suficient de severă pentru a justifica atenţie clinică;

B. Durerea cauzează suferinţă semnificativă clinic sau alterare socială, ocupaţională sau în alt domeniu important al funcţionării;

C. Factorii psihologici sunt consideraţi a avea un rol important în declanşarea, gradul de severitate, exacerbarea sau persistenţa durerii;

D. Simptomul sau deficitul nu este produs intenţional sau simulat (ca în tulburarea factice sau în simulare);

E. Durerea nu este explicată mai bine de o tulburare dispoziţională, o tulburare de anxietate sau o tulburare psihotică şi nu întruneşte criteriile pentru dispareunie.

Tablou clinic

- Durerea este severă şi nu respectă criterii anatomice şi repartiţie metamerică.
- Dacă se asociază cu o boală somatică, severitatea este disproporţionată în raport cu datele clinice obiective.
- Sediul cel mai frecvent al durerii este extremitatea cefalică, faţă, zona dorsală inferioară, pelvisul.
- Se poate ajunge la complicaţii iatrogene (auto-administrare de antalgice opiacee/benzodiazepine), depresie (în 30-50% în cazul celor cu durere cronică), distimie (probabil prezentă la toţi bolnavii), anxietate (la cei cu durere acută) şi insomnie.
- Preocuparea pentru simptomele dureroase devine progresiv mobilul principal al existenţei.

Etiologie

Poate fi implicată motivaţia prin mecanismul beneficiului primar, dar durerea nu este produsă intenţional şi nici simulată pentru beneficii secundare.

Evoluţia este variabilă, cu tendinţă spre cronicizare. Prognosticul, de altfel bun, este asociat cu menţinerea în activitate a bolnavului.

Diagnosticul diferenţial trebuie să aibă în vedere simularea şi tulburarea factice.

Tratament

Nu trebuie urmărit obiectivul îndepărtării durerii, ci cel al coexistenţei cu aceasta. Psihoterapia este principala abordare terapeutică (comportamental-cognitivă, de grup, familială, hipnoza). Se vor evita iatrogenizările şi se vor trata eventualele comorbidităţi psihiatrice.

HIPOCONDRIA (TULBURAREA HIPOCONDRIACĂ)

Hipocondria constă în prezenţa sindromului hipocondriac. Caracteristica psihopatologică a hipocondriei nu este preocuparea excesivă de simptomele acuzate, cât preocuparea anxioasă de ideea de a avea o boală gravă (cancer, sifilis, SIDA etc.). Această idee patologică poate îmbrăca intensităţi progresiv crescânde, de la intensitatea obsesivă până la cea prevalentă sau chiar delirantă (în cazul tulburării delirante cu conţinut somatic/hipocondriac). Mecanismul de apariţie şi dezvoltare a acestei idei patologice constă în interpretarea eronată a unor senzaţii sau semne corporale comune, anodine ca fiind, de fapt, semnele respectivei boli somatice, infecţioase etc. Această interpretare persistă în pofida asigurărilor argumentate ale medicilor că nu este vorba de nici o boală. Sindromul hipocondriac este considerat o formă de anxietate (fobie) de sănătate şi este intermediar între anxietate, fobie, preocupare somatoformă, hipocondriacă şi obsesionalitate, putând aluneca mai mult într-o direcţie sau alta (Lăzărescu, 2010). Pacientul suferind de hipocondrie are o toleranţă scăzută la disconfortul fizic şi o tendinţă de a-şi exagera vulnerabilitatea la boli severe.

Epidemiologie

Dovada importanţei contextului cultural rezultă din cifrele diferite statistice: prevalenţa în SUA este de 3-13% în populaţia generală; în Africa, pe un studiu întreprins în 14 ţări, este 1%. Diagnosticul de hipocondrie s-ar întâlni la 4-9% dintre pacienţi în practica de medicină generală.

Incidenţa nu variază în funcţie de sex. Se întâlneşte frecvent, în antecedentele bolnavului, o boală somatică în copilărie, sau o boală somatică la unul din membrii semnificativi ai familiei, în timpul copilăriei pacientului.

Diagnostic pozitiv

Criteriile de diagnostic preluate din DSM IV sunt următoarele:

A. Preocuparea subiectului în legătură cu faptul că ar avea sau chiar convingerea că are o maladie severă, bazată pe interpretarea eronată de către acesta a simptomelor corporale;

B. Preocuparea persistă în pofida evaluării medicale corespunzătoare şi a asigurării de contrariu;

C. Convingerea de la primul criteriu nu este de intensitate delirantă (ca în tulburarea delirantă, de tip somatic) şi nu este limitată la preocuparea circumscrisă la aspect (ca în tulburarea dismorfică corporală);

D. Preocuparea cauzează o detresă sau deteriorare semnificativă în domeniul social, profesional ori în alte domenii importante de funcţionare;

E. Durata perturbării este de cel puţin 6 luni;

F. Preocuparea nu este explicată mai bine de anxietatea generalizată, tulburarea obsesivo-compulsivă, panică, un episod depresiv major, anxietatea de separare sau altă tulburare somatoformă.

Tablou clinic

Simptomul principal este teama/convingerea de a avea o boală somatică gravă care poate implica orice simptom sau organ, unice/multiple. În tulburarea nevrotică hipocondriacă pacienţii atribuie unor senzaţii banale/ normale semnificaţii patologice, considerându-le semne ale unor diferite boli somatice. Pacientul prezintă anxietate şi uneori chiar o uşoară depresie secundare. Frica de prezenţa uneia/mai multor boli (nosofobia) face parte din hipocondrie. Dacă bolnavul citeşte într-o publicaţie de popularizare despre simptomele unei boli începe să creadă că o are şi el (boala a mai fost denumită „boala studenţilor în medicină"). Simptomele hipocondriace sunt influenţate de contextul cultural al pacientului, care nu stabileşte o relaţie bună cu medicul datorită solicitărilor exagerate de examene paraclinice, a unor tratamente anume şi a frustrării, pacientul fiind mereu nemulţumit de atenţia insuficientă care i se acordă. Frustrarea sa creşte odată cu trimiterea la psihiatru. Pacientul se prezintă decent, îngrijit îmbrăcat, dar anxios, preocupat excesiv de plângerile sale şi de felul cum le ascultă medicul. Este foarte cooperant şi plin de solicitudine în a răspunde la întrebări, pentru a fi sigur că îşi prezintă toate simptomele, uneori are liste pregătite cu simptome şi descrierea lor excesiv de amănunţită, poate da semne de nelinişte, cu schimbări de postură, sau chiar tendinţa spre nelinişte patentă psiho-motorie, care însoţeşte locvacitatea cu care îşi descrie simptomele. Are tendinţa de a devia de la întrebări, din dorinţa de a face o expunere cât mai explicită, discursul este organizat, asociaţiile logice. Uneori poate fi depresiv, descurajat de rezistenţa reclamată a simptomelor şi de convingerea că boala nu îi este bine diagnosticată de medicii pe care deja i-a consultat şi care l-au îndrumat la psihiatru. Gândirea este însă concretă, rigidă, pare un ins lipsit complet de umor, deşi poate aborda şi subiecte mai abstracte sau poate găsi contraargumente la argumentele care îi sunt aduse despre starea sa de sănătate. Tratează inflexibil subiectul acuzelor sale, care îl preocupă într-atât încât ignoră orice altceva fără să lărgească temele obsesiv-interpretative către alţii (de ex. persecuţie, prejudiciu etc.). Nu sunt tulburări calitative de percepţie (halucinaţii), tabloul interpretativ fiind centrat pe ideea (prevalentă, delirantă) cu conţinut hipocondric, care este atât de dominantă încât o accidentare reală şi incomodă (entorsă, tăietură accidentală pentru care este necesară o intervenţie de mică chirurgie) sunt ignorate în comparaţie cu ideea hipocondriacă, pe care o consideră cu adevărat gravă. Organizarea cognitivă îl face să nu vadă pădurea (realităţii argumentate de medici) din cauza copacilor (ideea hipocondriacă, ruptă de realitate). Ideaţia suicidară poate apărea tardiv, când tabloul se

complică cu depresia. Este caracteristic faptul că *insight*-ul este ocultat de tema hipocondriacă, deşi pacientul poate aprecia corect tot ceea ce este în afara zonei de convingere hiopocondriacă, mai mult, îşi poate aprecia corect propriile senzaţii corporale, cele care nu au legătură cu pretinsa boală, dar totul se sfârşeşte când abordează zona credinţelor hipocondrice. Delirul apare astfel foarte bine delimitat, încapsulat, aproape impenetrabil, în afara lui raţionamentele independente desfăşurându-se firesc. La examinarea psihiatrică vom descoperi un pacient cooperant, anxios, cu un contact vizual intens în timp ce ne relatează spontan temerile sale legate de boala de care suferă, neliniştit pe măsură ce dialogul progresează, alteori cu o aparenţă de epuizare, lentoare, sugerând depresia. Are tendinţa evidentă de a îndrepta discuţia către tema prioritară a interpretării cu conţinut hipocondriac. Dacă nu sunt elemente interpretative (delirante), ceea ce este de cele mai multe ori cazul, va avea *insight*-ul păstrat, dar va fi dominat de aprecierea tutror trăirilor corporale, care nu sunt halucinatorii, în sensul temei hipocondriace. Trebuie diferenţiată de existenţa reală a unor tulburări somatice reale, după eliminarea cărora medicul generalist, internistul etc. trebuie să explice cu tact pacientului necesitatea de a accepta un tratament psihiatric adecvat. Când această preocupare iese din sfera nevrozei, pierzându-şi caracterul critic, poate deveni idee prevalentă/delirantă intră în sfera psihozei delirante cu conţinut hipocondriac.

Comorbidităţi

Comorbidităţile sunt foarte frecvente. Circa 90% dintre pacienţii cu hipocondrie care frecventează serviciile ambulatorii nepsihiatrice au cel puţin o comorbiditate psihiatrică, cel mai frecvent o tulburare anxioasă (70%), distimie (45%), depresie majoră (43%), tulburare de somatizare (20%), tulburare de panică (cca 15%). Tulburările de personalitate sunt foarte frecvente, ca şi abuzul de substanţe (mai ales hipnotice, BDZ).

Etiopatogenie

- Ipoteza psihodinamică explică hipocondria ca defensă a ego-ului împotriva unei vinovăţii simbolice sau ca vector al hetero-agresivitatii sau ca rezultat al transferării unor conflicte în acuza somatică.
- Ipoteza atribuirii eronate sugerează că simptomul este rezultatul interpretării greşite a senzaţiilor corporale normale (cenestezia normală).
- Ipoteza teoriei învăţării susţine că pacientul găseşte în rolul de bolnav, întărit prin statutul social recunoscut ca atare, gratificarea nevoii afective de a fi îngrijit.

Evoluţie

Evoluţia este de cele mai multe ori cronică, beneficiul secundar (protecţia anturajului etc.) fiind un factor important de cronicizare.

Diagnostic diferenţial

Se vor exclude bolile organice, cu atât mai mult cu cât hipocondria poate apărea tranzitoriu şi ca o reacţie la diagnosticarea unei astfel de afecţiuni, cu care poate co-exista pentru o perioadă.

De asemenea, hipocondria poate apărea ca simptom de însoţire sau comorbiditate cu o altă boală psihică (depresia, tulburările anxioase, fobiile specifice, tulburarea obsesivo-compulsivă, alte tulburări somatoforme, boli psihotice, tulburarea dismorfică).

Tratament

Vizitele la medic vor fi planificate, obiectivul terapeutic nu este vindecarea, ci controlarea simptomelor (Sartorius şi colab., 1990). Vor fi tratate de către psihiatru comorbidităţile psihiatrice. Pacientul va fi susţinut psihologic să-şi comute atenţia de pe simptomele hipocondrice; analizele de laborator vor fi recomandate numai dacă apar simptome obiectivabile somatic. Tratamentul psihiatric va combina tratamentul psihofarmacologic adecvat şi psihoterapia, inclusiv tratamente de grup psihoeducaţionale menite să-i informeze pe pacienţi despre realitatea clinică a diferitelor afecţiuni reclamate de aceştia. Se urmăreşte comutarea atribuirii unor semnificaţii greşite senzaţiilor cenestezice, distragerea atenţiei de pe auto-observarea propriului corp. Formele cu debut acut de boală, cu comorbidităţi somatice, fără tulburări de personalitate asociate au un prognostic mai bun. Alţi factori de prognostic bun sunt nivelul socio-economic mai ridicat, absenţa convingerii (pre-)delirante de boală, absenţa beneficiului secundar, care se poate constitui şi la hipocondriac cu timpul (deşi, aşa acum am menţionat, boala nu trebuie asimilată simulării).

TULBURAREA DISMORFICĂ CORPORALĂ

Criteriile de diagnostic DSM. IV:

A. Preocupare pentru un presupus defect în aspect, iar dacă este prezentă şi o uşoară anomalie fizică, preocuparea persoanei este net excesivă;

B. Preocuparea provoacă o perturbare sau deteriorare semnificativă clinic, în domeniul social, profesional ori în alte domenii importante de funcţionare;

C. Preocuparea nu este explicată de altă tulburare mentală (de exemplu, de insatisfacţia în legătură cu conformaţia şi dimensiunea corpului din anorexia nervoasă).

TULBURAREA SOMATOFORMĂ FĂRĂ ALTE SPECIFICAŢII

Această categorie include tulburări cu simptome somatoforme care nu întrunesc criteriile pentru o tulburare somatoformă specifică. Exemplele includ:

1. *Pseudogravidia* (pseudociesisul): convingerea falsă a persoanei că ar fi însărcinată, asociată cu semne obiective de sarcină, care pot include distensie abdominală (fără protruzia ombilicului), reducerea fluxului menstrual, amenoree, senzaţii subiective de mişcări fetale, greaţă, hipertrofie mamelară şi secreţii, dureri de travaliu la data presupusă a naşterii. Pot fi prezente şi modificări endocrine, dar sindromul nu poate fi explicat de o condiţie medicală generală care determină modificări endocrine (de ex., tumori secretante de hormoni).

2. O tulburare cu simptome hipocondriace nespecifice, cu o durată mai mică de 6 luni.

3. O tulburare cu acuze somatice neexplicate (de ex., fatigabilitate sau slăbiciune corporală), cu o durată de mai puţin de 6 luni, care nu este determinată de o altă tulburare mentală.

Neurastenia

Este singura entitate păstrată din capitolul „Nevroze" al vechilor clasificări psihiatrice, fiind menţionată ca atare doar în I.C.D.-10 (şi nu în ultimele ediţii ale DSM, unde a fost absorbită de tulburarea somatoformă nediferenţiată). Aşa cum s-a observat, această tulburare constituie un sugestiv exemplu al influenţei diferenţelor culturale asupra taxonomiei psihiatrice, neurastenia fiind în prezent recunoscută doar în Europa şi Asia.

Epidemiologie

Într-un studiu din Elveţia, în 1994, s-a găsit o prevalenţă de 12%. Apare mai frecvent probabil la cei din clasele avute, dar şi la cei deprivaţi socio-economic.

Diagnostic pozitiv

Senzaţie de slăbiciune şi oboseală, dureri corporale difuze, anxietate generalizată, iritabilitate („slăbiciune iritabilă"), dificultăţi de concentrare cu scăderea randamentului gândirii, cefalee „în cască", ameţeli, fotofobie, sensibilitate crescută la zgomote, palpitaţii, extrasistole, tahicardie, flatulenţă, constipaţie/diaree, hipersudoraţie, frisoane, parestezii, cenestopatii, gură uscată/hipersalivaţie, artralgii, insomnie, hipomnezie, dismenoree, disfuncţii sexuale (tulburare erectilă, anorgasmie), pesimism, anhedonie, senzaţie de îngrijorare faţă de starea de bine psihică şi somatică,

prurit, disfagie, tremor distal, lombalgii, - lipsa relaxării, incapacitatea de a se relaxa, chiar la trezirea matinală (pacientul se scoală mai obosit decât s-a culcat).

Etiopatogenie

Ipoteza depleţiei monoaminice sub acţiunea cronică a stresorilor susţine epuizarea psihică şi apariţia anxietăţii şi depresiei, cu cortegiul lor de simptome somatizate. Ar coexista tulburări neuroendocrine (diminuarea secreţiei nocturne de melatonină, de FSA, LH şi testosteron).

Evoluţie

Evoluţia poate fi cronică, fără tramament. Poate debuta precoce, în adolescenţă chiar, de obicei la vârsta adultă mijlocie.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu tulburările anxioase, depresia, tulburările somatoforme (tulburarea de somatizare, de conversie, hipocondria, tulburarea dismorfică corporală, tulburarea algică), ceea ce este dificil. Calea cea mai sigură este de a exclude toate aceste tulburări utilizând criteriile actuale. De asemenea, este dificilă diferenţierea de sindromul oboselii cronice.

Tratament

Tratamentul este simptomatic. Se administrează agenţi antidepresivi, anti-anxioşi (inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei), hipnoinductoare benzodiazepine sau doze mici de stimulante (metylfenidat). Mirtazapina are şi proprietăţi hipnoinductoare, fiind utilă în acest tip de simptomatologie.

Sindromul oboselii cronice

Epidemiologie

Nu există date de prevalenţă. Incidenţa ar fi de 1‰, mai frecventă fiind la tineri (20-40 de ani). Femeile ar fi afectate de două ori mai frecvent decât bărbaţii.

Diagnostic pozitiv

Se caracterizează prin prezenţa în primul plan a simptomatologiei oboselii cronice, insomniei şi diminuării capacităţii de concentrare, pe o perioadă de cel puţin 6 luni, care reduc capacitatea de funcţionare normală a individului. Se asociază multiple simptome somatoforme, simulare a tabloului neurasteniei. Diagnosticul pozitiv se face doar după excluderea tuturor celorlalte cauze posibile de oboseală.

Etiologie

Etiologia este necunoscută. S-au bănuit implicaţii imunologice sau infecţii virale (virusul Epstein-Barr) care nu s-au confirmat.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial este dificil cu celelalte tulburări din seria somatoformă, neurastenie sau tulburări depresive şi anxioase. Circa 80% dintre pacienţii care pot fi incluşi în criteriile diagnosticului oboselii cronice pot primi diagnosticul de tulburare depresivă majoră (Kaplan, Sadock, 1998).

Tratament

Tratamentul este de natură psihoterapică (suportiv), dar pot fi utilizate şi medicaţii simptomatice (antianxioase, antidepresive, nootrope – Metylfenidat). Se recomandă pacienţilor să ignore simptomatologia şi să-şi continue activitatea în pofida senzaţiei subiective neplăcute de oboseală.

Bibliografie

Asmundson G.J.G., Taylor S. – Anxiety disorders: panic disorders with and without aghoraphobia, in: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A, First M.B., Maj M. (eds.) *Psychiatry,* ed. a III-a, Wiley-Blackwell, vol. II, 1392-1408, 2007.

Brusco C., Geringer E. – Somatoform disorders În: Stern T.A., Herman J.B. (eds), *Psychiatry. Update and board certification.* Mass. Gen. Hosp., McGraw–Hill, 2000, 139-147.

Escobar J.I. – Somatoform disorders. În: Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. (eds.), *Kaplan and Sadock s Comprehensive Textbook of Psihiatry,* ed. a IX-a, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, 2009, vol. I, 1927-1948.

Lăzărescu M. – *Bazele psihopatologiei clinice,* Edit. Academiei, Bucureşti, 2010.

Lawrence A.E., Brown T.A. – Anxiety disorders: generalised anxiety disorders. În: Tasman A, Kay J., Lieberman J.A., First M.B., May M. (eds.), *Psychiatry,* ed. a III-a, J. Wiley and Sons, 2008, 1494-1509.

McCabe E.R., Antony M.M. – Anxiety disorders: social and specific phobias, in: Tasman A., Kay. J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.), *Psychiatry,* ed. a III-a, Wiley-Blackwell, vol. II, 1409-1442, 2007.

McClure-Tone E.B., Pine D.S. – Clinical features of the anxiety disorders, in: Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. (eds.), *Kaplan & Sadock s Comprehensive Textbook of Psihiatry,* vol. II, ed. a IX-a Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009, vol.II, 1844-1856.

Mohr P. – Anxiety disorders În: Jarema M. (ed.), *Practical aspects of psychiatry. A manual for general practitioners and psychiatrists in training,* Acad. Med. Pragensis, pp. 93-136, Praga, 2009.

Nutt D., Ballenger J. (eds.) – *Anxiety disorders.* Lundbeck Institute, Blackwell Publ. Ltd., 2005.

Pato M.T., Fanous A., Eisen J.L., Phillips K.A. – Anxiety disorders: obsesive/compulsive disorder, in: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.), *Psychiatry,* ed. a III-a, Wiley-Blackwell, vol. II, 1443-1472, 2007.

Pies R.W. – *Clinical manual of diagnostic and treatment: a biopsyhosocial approach.* Amer. Psychiat Press, Inc., Washington, DC,1994.

Prelipceanu D. – Tulburarea obsesivo-fobică. În: Teodorescu R. (ed). *Actualităţi în tulburările anxioase.* Ed. Cris, Cris CAD, Colegiul Noua Europă, Bucureşti 1999, 98-115.

Sadock B.J., Sadock V.A. – *Kaplan & Sadock's Synopsis of psychiatry,* ed. a X-a, Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, 2007.

Sartorius N., Goldberg F.D., de Girolamo G. ş.a. (eds.) – *Psychological disorders in general medical settings,* Hogrefe and Huber Publ., Toronto, 1990.

Teodorescu R. – *Actualităţi în tulburările anxioase,* Editura Cris CAD, Colegiul Noua Europă, Bucureşti, 1999.

Yutzi S.H, Parish B.S. – Somatoform disorders. În: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., May M. (eds.), *Psychiatry,* ed. a III-a, J. Wiley and Sons, 2008, 1510-1548.

Yutzi S.H. – Somatoform disorders În: Hales R.E., Yudovski S.C. (eds) *Essential of clinical psychiatry,* ed. a II-a, Amer. Psychiatric Publ. Inc., 2004, 423-450.

Tulburările false (factice) şi simularea

D. Prelipceanu

În DSM IV-TR sunt incluse ca „stări nepatologice care pot deveni obiectul evaluării psihiatrice". Deşi unii autori nu le consideră tulburări psihice în adevărat sens, *tulburările false* şi *simularea* se întâlnesc în practica clinică psihiatrică şi sunt incluse în taxonomiile actuale ale bolilor psihice. Cel mai des se întâlnesc în cadrul evaluării de tip expertiză (medico-legală psihiatrică, a capacităţii de muncă etc.), ca solicitare a precizării diagnosticului din partea unui medic de altă specialitate sau, mai rar, ca primă prezentare în camera de gardă sau la un cabinet ambulatoriu de psihiatrie; sunt, adesea, situaţii de maximă dificultate diagnostică. În ce ne priveşte, am preferat să le comentăm într-un capitol comun pentru a sublinia mai bine deosebirile şi nu aparentele asemănări.

Simularea (şi disimularea intenţională) este un fenomen produs intenţionat, conştient, deliberat, voluntar cu scopul de a obţine un beneficiu secundar care decurge din statutul de bolnav (pensionare, eludarea pedepsei penale etc.). În opinia noastră, tulburarea falsă este o tulburare psihiatrică al cărui nucleu psihopatologic constă în motivaţia inconştientă a subiectului (beneficiu primar) de a obţine rolul de bolnav (accesul la îngrijiri medicale, internare, atenţie din partea personalului medical, dar nu şi pensionare, concediu medical etc.). Este un fenomen intenţionat şi voluntar, dar care nu urmăreşte beneficiul secundar. În cazul tulburării false vorbim despre un individ cu o tulburare psihologică reală şi profundă care îşi află compensarea nevoii de afectivitate în acest mod caricatural de obţinere a unui surogat afectiv, aşa-numitul *beneficiu primar.* Diferenţa de simulare rezidă în faptul că simulantul propriu-zis urmăreşte doar beneficiul secundar, pe când subiectul cu tulburare falsă imită/simulează simptomele/boala în cunoştinţă de cauză, chiar cu preţul unor prejudicii riscante (leziuni auto-provocate, hemoragii etc.), după o „documentare" surprinzător de coerentă uneori sau utilizând cunoştinţe medicale reale. Alegerea acestei „soluţii" vine, de cele mai multe ori, din faptul că pacientul a descoperit

această „sursă de afectivitate" dintr-o experienţă directă/indirectă cu instituţiile medicale cu ocazia unui tratament anodin anterior, al său sau al unei persoane apropiate, la a cărei îngrijire nemijlocită a participat anterior. Subiectul poate constata cu timpul „avantajele" rolului de pacient, ceea ce face ca limita dintre tulburarea factice şi simulare să devină greu de stabilit în unele cazuri, mai ales în cele cu evoluţie cronică, cele două fenomene contopindu-se la un moment dat într-un comportament simulatoriu cu beneficiu secundar, întărit de propria experienţă a individului, gratificat de „succesul" obţinut în mimarea iniţială a rolului de bolnav. Nu trebuie însă uitat că originea tulburării false este de natură psihopatologică, de cele mai multe ori, privarea afectivă precoce, în copilărie şi abandonul.

TULBURĂRILE FALSE (FACTICE) (TF)

Tulburările factice reunesc simptome fizice şi psihologice produse intenţionat de pacient cu scopul inconştient de a fi considerat bolnav. Pacientul urmăreşte să obţină rolul de bolnav (beneficiu primar) şi să fie acceptat ca atare de personalul medical, dar nu urmăreşte, cel puţin în etapa de început, să obţină beneficii secundare de pe urma rolului de bolnav; alte motivaţii pot fi dorinţa de a-i controla pe alţii, de răzbunare, gelozia şi şantajul afectiv consecutiv.

Problema pe care şi-o pune orice medic în faţa unui astfel de bolnav, odată diagnosticat corect, este de a integra simptomele şi mai ales evidenta lor inautenticitate semiologică, cu motivaţia pacientului, greu de înţeles, care rămâne pentru început obscură. După excluderea tuturor afecţiunilor fizice şi psihice pe care le sugerează tabloul prezentat de pacient, diagnosticul de tulburări factice impune şi justifică inautenticitatea simptomelor şi comportamentul individului. În contextul dificultăţii de a pune acest diagnostic, datele colaterale din orice sursă (familie, prieteni etc.) sunt valoroase pentru a releva motive pentru falsitatea simptomelor şi a confirma sentimentul de inautenticitate pe care medicul îl are în faţa acestui presupus pacient. În multe cazuri, tulburarea rămâne nediagnosticată sau netratată, uneori fiind şi imposibil de tratat, după ce a solicitat eforturi şi costuri considerabile din partea personalului medical. Exemplificări cu o cazuistică bogată oferă site-ul dr. Feldman (http://munchausen.com).

Epidemiologie

Prevalenţa pare să fie mai mare decât se crede, deşi nu se cunoaşte cu exactitate. Este mai frecventă la bărbaţi, printre cei care lucrează în serviciile medicale. Studii diverse raportează rata tulburărilor factice cu simptome somatice, la

2,6-3,5% din toţi pacienţii internaţi şi rata febrei provocate, la 2,2-9,3% dintre toţi pacienţii internaţi. Rata a fost cu atât mai mare cu cât pacienţii aveau o mai mare (veche) experienţă cu serviciile medicale. Tulburările factice cu simptome psihologice ar avea o rată mai mică (0,5% din internări, într-un studiu). Nu este cunoscută prevalenţa în serviciile ambulatorii şi, firește, nu a fost studiată în populaţia generală, în eventualitatea că s-ar exprima în vreun fel în această populaţie. Ar fi utilă, după unii autori, o bancă de date care să-i cuprindă pe acei pacienţi adesea internaţi, uneori sub nume false şi care să fie utilizată de toate unităţile medicale dintr-o ţară, ceea ce este discutabil etic şi legal.

Diagnostic pozitiv

Criteriile DSM-IV-TR descriu două forme de tulburări factice:

1. **Tulburări factice cu predominanţa semnelor şi simptomelor psihologice.**

Tabloul clinic cuprinde simptome de tip conversiv-disociativ, comportamente ciudate care frapează prin lipsa de autenticitate, halucinaţii, stări depresive, mai mult stări de epuizare, ameţeli. Discrepanţa dintre acuze şi constatările obiective în cursul examinării frapează medicul, ca şi evoluţia cu totul atipică şi absenţa răspunsului la tratament.

Pacientul nu poate descrie aceste simptome, aşa cum o face un autentic depresiv de exemplu, simptomele fiind mai mult afirmative. Încercarea medicului de a-l determina să intre în amănunte legate de descrierea simptomelor îl irită pe pacient sau îl determină să improvizeze false detalii sau antecedente legate de un sistem sau altul (cardio-vascular, digestiv etc.), uşor de verificat prin confruntarea cu o persoană din anturajul pacientului.

Se descriu două subtipuri ale tulburării factice, cu semnele şi simptomele psihologice:

• *Pseudologia fantastica* (minciuna patologică) se manifestă prin asocierea unor date reale, legate de acuzele pacientului, exagerate progresiv de acesta cu relatări fanteziste, în manieră direct proporţională cu progresia interviului aparent pe care i-l solicită interlocutorul (medicul, psihologul sau oricine altcineva). Tabloul se poate astfel dezvolta prin supralicitarea, uneori fabuloasă a pacientului, care poate ajunge să-şi atribuie experienţe incredibile şi să menţioneze o sumedenie de evenimente care au concurat la suferinţele reale trecute, confundându-se, de fapt, cu *sindromul Münchausen;*

• *Impostura psihopatologică* se limitează doar la datele şi faptele inventate de pacient şi dezvoltate după aceleaşi mecanisme ca şi în cazul pseudologiei fantastice. Pacienţii îşi pot atribui cicatrice anodine unor leziuni câştigate în război de exemplu, cu ocazia unor fapte eroice (evident inexistente). Uneori cele două forme pot coexista.

2. Tulburarea falsă cu semne şi simptome predominant somatice:

• *Sindromul Münchausen* (Asher, 1951) – *adicţia (dependenţa) de spital, adicţia polichirurgicală, sindromul pacientului de profesie.* Uneori este greu de deosebit de pseudologia fantastica. Este cea mai evidentă tulburare factice, are evoluţie îndelungată, se întâlneşte la circa 10% dintre cei care primesc acest diagnostic. Pacientul acuză boli somatice, aparenţa de autenticitate fiind şi urmarea familiarizării eventuale pe care o are cu simptomele, în urma investigaţiilor diferite legate de boala pe care o reproduce. Pacienţii pot acuza diabet (îşi pot contamina urina cu glucoză), hemoragii digestive (pun sânge în scaun), stări hipoglicemice (utilizează insulina în acest scop), hematoame, febre (provocate), colici etc. Unii autori clasifică tulburările factice în tulburări tip *Münchausen* şi non-*Münchausen*, ceea ce ar implica consecinţe terapeutice şi prognostice derivate din gravitatea tulburării.

Pacienţii solicită cu insistenţă intervenţii chirurgicale, în care scop peregrinează prin servicii medicale/chirurgicale diverse şi adesea conving medicul. Astfel de bolnavi pot ajunge la nenumărate laparotomii exploratorii sau alte intervenţii chirurgicale. Când li se prezintă rezultatele negative ale investigaţiilor, devin revendicativi, îi acuză pe medici de incompetenţă, se adresează altor medici. Revendicările şi solicitările repetate de intervenţii terapeutice inutile conferă a reală dimensiune antisocială comportamentului lor. Factorii predispozanţi ar fi: confruntarea cu bolile somatice în copilăria precoce, o relaţie apropiată anterioară cu un medic în trecut, contact strâns cu mediile medicale sau adversitate faţă de acestea. De obicei, este vorba despre femei tinere, cu bun suport familial şi un stil de viaţă conformist, cu cunoştinţe/profesiuni (para)medicale şi care mimează o aceeaşi patologie, fără tendinţa de peregrinare medicală şi solicitări multiple de internare, ca în cazurile tip *Münchausen*, dar cu gravitate similară prin rezistenţa la tratament, motivată probabil de nevoia intensă de beneficiu primar. Sunt şi cazuri când pacienţii exagerează simptome reale în scop manipulatoriu. Unii autori consideră aceste cazuri *suprasimulare*, ceea ce este în fapt valabil pentru situaţiile în care pacientul urmăreşte un beneficiu secundar şi nu unul primar.

Cele două tipuri de tulburări factice se pot combina, în tabloul clinic coexistând atât semne psihologice cât şi somatice. În clinică se întâlnesc de cele mai multe ori tulburări false episodice, ca formă de răspuns dezadaptativ la psiho-traume la indivizi cu personalităţi disarmonice (*borderline*, narcisice, cu trăsături masochiste). Subiecţii prezintă simptome factice, fără să întrunească criteriile celor două forme anterior expuse.

O formă foarte rară este tulburarea factice cu semne sau simptome fizice vicariante, translate pe o persoană din proximitate *(by proxy-sindromul Münchausen by proxy)* în cadrul căruia subiectul care are tulburarea îşi urmează indirect rolul de bolnav, delegându-l asupra unei persoane din anturajul imediat (propriul copil, partenerul, o persoană pe care o are în îngrijire etc.). În sens psihologic rolul de bolnav „închipuit" translează în cel de „persoană de îngrijire" al unui apropiat, considerat bolnav. Situaţia cea mai frecventă este a mamei care provoacă leziuni copilului

său mic, de obicei în primul an de viaţă, pentru a se menţine cât mai mult în mediul medical, în spital, sau al unei asistente medicale care îngrijeşte un pacient cronic, bătrân etc. Copilul este mijlocul prin intermediul căruia mama obţine şi menţine acest beneficiu primar. Pacienta inventează simptome în numele copilului, incapabil să le confirme/infirme, îi contaminează lichidele biologice pentru investigaţiile de laborator sau chiar îi provoacă leziuni uneori surprinzător de grave sau riscante, chiar fatale; asistenta agravează simptomele deja existente prin manevre abuzive sau prin sistarea tratamentelor prescrise, tulburarea căpătând dimensiunea de abuz fizic delictual. Trebuie avută în vedere capacitatea extremă a mamei de a-şi disimula comportamentul abuziv faţă de copil, ceea ce face diagnosticul uneori foarte dificil de obiectivat. Se citează un caz în care s-a recurs la inspectarea instalaţiilor de apă potabilă stradale subterane, bănuite a fi sursa otrăvirii unui copil, în fapt victimă a propriei mame care îl intoxica cronic. Certitudinea diagnosticului se obţine doar cu observaţia tip „cameră ascunsă" care să confirme acţiunile/non-acţiunile abuzive. Conduita abuzivă a mamei se poate manifesta şi prin neglijare, pentru ca simptomele induse/existente în realitate să se agraveze. Se citează o mortalitate de 6-10% în această tulburare.

Comorbidităţi

Sub masca tulburării false se ascunde de multe ori o altă tulburare psihologică/psihiatrică ce trebuie efectiv diagnosticată şi adecvat tratată, chiar dacă nu este în prim-planul clinic aparent şi, în orice caz, este ocultată de subiect, care reclamă asistenţa medicală pentru cu totul altceva. Cele mai frecvente comorbidităţi sunt:

- TP *borderline* (circa 50%), narcisică (circa 33%), histrionică;
- Dependenţa de substanţe ar fi prezentă la 33% dintre cei cu TF;
- Depresia/tulburarea distimică;
- TF poate asocia frecvent şi combinaţii diverse cu TF *by proxy.*

Etiologie

Nu au fost evidenţiate dovezi ale unui istoric familial sau ale unei etiopatogenii de natură biologică. De aceea *ipoteza psihodinamică* a refugiului în boală, ca mecanism patogen de apărare, a unui ego frustrat, care descoperă în simptom sursa plăcerii şi mijlocul de a obţine relaţii gratificante cu mediul este singura acceptată. Tensiunea frustrării este astfel redusă, chiar înlocuită cu „plăcerea" trăirii rolului de bolnav, graţie căreia pacientul primeşte ceea ce nu a avut, atenţie protectoare, îngrijiri, afecţiune. Este mecanismul *beneficiului primar,* căruia Freud îi descrie două componente (Vera Şandor, 1987): internă, care disipează vechile frustrări afective, şi externă, sursă a plăcerii prin aportul relaţional al celor care intră în jocul pus în scenă,

inconştient, de către pacient şi care primeşte, în schimb, atenţia, îngrijirile, afecţiunea cuvenite unui bolnav „adevărat". Aderenţa la beneficiul primar poate fi atât de intensă încât devine adevărată rezistenţă terapeutică (inclusiv, până la un punct, la tratamentele farmacologice). În cazul TF cu semne şi simptome predominant somatice această rezistenţă, aparent inexplicabilă, poate prelungi spitalizarea unui pacient internat într-un serviciu de boli somatice pentru investigaţii diagnostice şi poate fi cauza calificării acestuia ca „bolnav dificil". Studii pe cazuri de pacienţi cu TF au constat proveniența lor din copii neglijaţi, familii cu copii numeroşi şi slabe resurse afective familiale, mame cu alexitimie. Aceşti subiecţi nu posedă mecanisme mature de coping, de unde şi trăsăturile sau chiar comorbiditatea cu tulburări de personalitate (*borderline*, narcisică, antisocială, dependentă). Trăsături dependente, depresive şi hipocondriace de personalitate pot, de asemenea, să se dezvolte în TF. Subiecţii pot proveni din medii familiale apropiate unor profesiuni medicale, sau să aibă un istoric profesional medical care le-a facilitat accesul la „familiarizarea" cu avantajele rolului de bolnav în gratificarea nevoilor lor afective. Într-un studiu pe 165 de cazuri de TF, autorii au găsit că 60% dintre subiecţi lucraseră în profesiuni madicale sau para-medicale. Aceste tip de antecedente îi face şi mai abili în manipularea, uneori cu o subtilitate incredibilă, a simptomelor şi a relaţiei terapeutice în favoarea lor, în sensul prelungirii acestela, ceea ce atrage şi creşterea nejustificată a costurilor acestor îngrijiri şi angajarea unor resurse medicale disproporţionate. Când observă că pierd controlul acestei relaţii întreţinută artificial, de exemplu în faţa unei iminente intervenţii exploratorii mai complexe, sau chiar a unei intervenţii chirurgicale (ca în sindromul Münchausen), aceşti pacienţi ies abrupt din scenă, fugind chiar din spital.

Evoluţie

Începe adesea insidios, într-un context în care poate fi bănuită influenţa factorului de cultură (apartenenţa la mediul profesional medical marginal, proximitatea cu un membru al corpului medico-sanitar etc.). Debutul poate fi la vârsta de 20-30 de ani sau chiar în adolescenţă/copilărie când se conjugă cu rejecţia/abandonul parental. Evoluţia este marcată de nenumărate spitalizări, dar date exacte referitoare la deznodământul bolii nu sunt furnizate în literatură.

Diagnostic diferenţial

• Cu tulburarea de somatizare (numită în literatura clasică *sindromul Briquet*), în care lipseşte cultura medicală neobişnuit de bogată a pacientului, dar există o relaţie temporară sau simbolică legată de un conflict emoţional responsabil de declanşarea mecanismului de somatizare. Lipseşte predispoziţia pentru internări prelungite, intervenţii chirurgicale, chiar mutilante.

• Tulburarea somatoformă se manifestă prin simptome fizice fără intenţionalitate, produse la nivel inconştient, prin mecanism similar tulburării de somatizare.

• Hipocondria. Pacienţii nu sunt atât de dificili, adezivi, dispuşi să suporte intervenţii, investigaţii dificile.

• Schizofrenia se diferenţiază prin simptomele psihotice majore. Pacienţii cu tulburări factice nu au tulburări de formă şi conţinut ale gândirii.

• Tulburările de personalitate se aseamănă cu tulburările factice datorită comportamentului manipulativ, caracterului revendicativ, cu excepţia celor cu tulburări antisociale de personalitate, care nu caută de obicei spitalizările repetate şi prelungite şi nu acceptă investigaţii, intervenţii repetate. Pacienţii cu tulburare factice nu manifestă totdeauna dramatismul psihopaţilor histrionici, ci pot fi, dimpotrivă, mai retraşi, mai puţin practici în solicitările lor şi lipsiţi de orice seducţie. Faţă de psihopatul *borderline*, cu care are în comun un stil de viaţă deturnat de la cursul firesc (relaţii interpersonale constante, proiect existenţial cu finalitate, maturitatea identităţii personale, stimă de sine congruentă), pacientului cu tulburare factice îi lipseşte *pattern*-ul comportamental longitudinal care caracterizează relaţiile interpersonale ale psihopatului *borderline* şi mai ales motivaţiile sale psihologice, rezultate din jocul alternativ al mecanismelor defensive.

• Simularea este un diagnostic diferenţial dificil, dar care devine evident în contextul existenţei unor beneficii secundare (pensionare, condiţii medicale de serviciu militar) pentru obţinerea cărora simulantul îşi dezvoltă simptomele.

• Trebuie excluse bolile somatice mimate în forma cu simptome predominant somatice de TF.

Tratament

Tratamentul urmăreşte în primul rînd managementul pacientului, în scopul evitării spitalizărilor şi în general, a solicitărilor de investigaţii/îngrijiri medicale inutile şi costisitoare. Cu cât problematica specifică a acestui „pacient" este mai precoce descoperită, cu atât el poate fi mai eficient descurajat şi mai puţin iatrogenizat. Colaborarea interdisciplinară este esenţială. Contra-transferul membrilor echipei medicale – de înţeles pentru aceşti indivizi – trebuie minimizat pe cât posibil întrucât poate genera adevărate efecte adverse din partea acestora: aversiune faţă de pacient, nihilism terapeutic, încălcarea regulilor confidenţialităţii, aceşti bolnavi fiind excesiv de suspicioşi la atitudinea şi rejectarea pe care tot ei o generează la personalul medical. Acesta nu trebuie să uite că pacientul este un om cu o problemă psihologică reală şi nu un simplu simulant. Acurateţea diagnosticului este importantă. Ea presupune eliminarea argumentată a bolii invocate de pacient, dar menţionarea francă a diagnosticului de tulburare factice poate fi prin ea însăşi fi traumatizantă pentru pacient şi sursă de confruntare şi compromitere a relaţiei terapeutice. Pacientului i se va pretexta o schimbare de „plan terapeutic", mai adecvat unei alte

etape terapeutice, exprimărilor directe fiindu-le preferate cele indirecte. Rezultatul poate fi abandonul din partea pacientului, uneori fără preaviz, chiar părăsirea spitalului, sau renunţarea tacită la acuzele false, ceea ce poate constitui rezolvarea neaşteptată a cazului. Comorbidităţile eventuale trebuie diagnosticate şi tratate, inclusiv psihofarmacologic. Schimbări neaşteptate în viaţa bolnavului (o nouă sursă de suport social, interpersonal, o slujbă foarte motivantă etc.) pot constitui o rezolvare spontană a cazului.

Suspiciunea unei tulburări de tip *by proxy* va implica, înainte de toate, securizarea copilului/pacientului abuzat (prin serviciile de protecţia copilului/schimbarea asistentei suspectate etc.). La nevoie, se va recurge la o acţiune legală care necesită o expertiză medico-legală psihiatrică pentru evidenţierea intenţionalităţii comportamentului abuziv al persoanei care prezintă tulburarea. Riscul excesului de diagnostic, al cazurilor fals-pozitive, acuzate de presa din unele ţări sau pe unele site-uri, al dificultăţilor de obiectivare necesită prudenţă maximă în afirmarea acestui diagnostic.

SIMULAREA

Simularea nu este o tulburare psihică şi constă în producerea intenţionată de simptome fizice sau somatice, pe care pacientul le prezintă într-o manieră grosolan exagerată. Simptomele nu se încadrează în nici un sindrom sau boală cunoscute şi apar întotdeauna motivat de obţinerea unui beneficiu secundar (compensaţii băneşti într-un proces judiciar, scutirea de serviciu militar, de răspundere penală, pensionare medicală, răzbunare etc.), ceea ce diferenţiază simularea de tulburările factice (false). De tulburarea conversivă şi tulburările somatoforme o diferenţiază, de asemenea, existenţa evidentă a unor beneficii secundare, ca şi absenţa remisiunii prin sugestie hipnotică (criteriu valabil pentru diferenţierea de tulburarea conversivă). **Excluderea simulării este, cel puţin formal, un prim diagnostic diferenţial în orice evaluare psihiatrică.**

Diagnostic pozitiv

Ca şi tulburările false, simularea este dificil de diagnosticat. Comportamentul de simulare frapează, de cele mai multe ori din primul moment al examinării prin inautenticitatea acuzelor, discrepanţa evidentă dintre pretinsa gravitate a acestora şi lipsa oricărui substrat organic/psihologic/posttraumatic obiectivabile.

DSM IV-TR enumeră situaţiile în care simularea trebuie „în mod obligatoriu" specificată:

1. Context medico-legal (persoana este trimisă spre examinare de către o instanţă judiciară);

2. Discrepanţă stringentă între acuzele (disabilităţile) reclamate de pretinsul pacient şi constatările obiective ale medicului;

3. Lipsa de cooperare în timpul evaluării diagnostice sau desfăşurării unui tratament prescris;

4. Diagnosticarea (anterioară/concomitentă) tulburării antisociale de personalitate.

Atitudinea medicului faţă de simulant va căuta să evite discreditarea (confruntarea), rejectarea acestuia. Se poate chiar prescrie, în anumite limite, dictate de balanţa efecte terapeutice vs efecte secundare, un tratament ca şi cum simptomele ar fi reale, obţinându-se „ştergerea" lor şi evitarea unui conflict deschis cu simulantul.

Disimularea constă în ascunderea, camuflarea, deghizarea voluntară a unor simptome/fapte/detalii legate de starea proprie (de boală/sănătate) a individului cu un scop precis (disimularea unor simptome pentru a părea sănătos sau a unor fapte care să ateste sănătatea, dacă vrea să pară bolnav; în acest din urmă caz, acest gen de disimulare se va combina cu simularea unor simptome inexistente în realitate, cum se întâmplă în simularea propriu-zisă a unei boli cu ţintirea unui beneficiu secundar, sau în tulburarea factice).

În practica noastră clinică, sensul cel mai uzitat al disimulării este acela de ascundere a unor simptome, intenţii în scopul eludării internării / tratamentului (în cazul unei stări psihotice, depresii, tulburări de personalitate). Motivarea poate fi în aceste cazuri de natură psihotică, delirantă sau poate ascunde intenţia suicidară, ceea ce scoate acest comportament din sfera enunţată a mecanismului (di)simulant autentic. De aceea, trebuie diferenţiat acest tip de *disimulare psihopatologică* de *disimularea intenţională* care urmăreşte un beneficiu real (în cazul unui individ cu o tulburare de personalitate sau istoric de boală psihică/adicţie etc. care doreşte să obţină o slujbă etc.).

Interviul prelungit, succesiunea rapidă a întrebărilor, chiar încrucişate, din partea a doi examinatori pot obosi pacientul, îi pot diminua abilitatea simulării şi grăbi apariţia răspunsurilor imprecise, contradictorii. Întrebări cu răspuns dirijat, pe pista unor simptome contrare bolii simulate, îl pot determina să se contrazică, să adauge simptome din alte zone de patologie, care nu au legătură cu ceea ce intenţiona iniţial să simuleze. Aceste strategii pot influenţa însă şi pacienţii non-simulanţi, de aceea trebuie folosite cu mult tact. Schizofrenia şi alte tulburări psihotice se simulează mai greu, datorită imposibilităţii de simulare a tulburărilor formale de gândire, chiar dacă halucinaţiile şi ideile delirante sunt de obicei uşor simulate, fiind cele mai „cunoscute" în subcultura deviantă, de penitenciar. Alte simptome imposibil de simulat sunt aplatizarea afectivă, diminuarea capacităţii de interrelaţionare, dezorganizarea gândirii din formele vechi de schizofrenie. Subcultura devianţilor care simulează o psihoză/schizofrenie pune la mare preţ pretinsul aspect confuzional – dezorientat al acestei patologii (cu aparenţă pseudo-demenţială), eventual agitaţia psiho-motorie,

afirmarea sau imitarea amneziei, perplexitatea. Tentativele suicidare pot fi consecinţa eşecului evident al simulării, ca un ultim „argument" al existenţei bolii, la fel atitudinea ostilă, revendicativă.

Diagnostic diferenţial

- Tulburările factice
- Tulburarea conversivă
- Tulburările somatoforme
- Simularea *by proxy* – simptomele sunt simulate, vicariant, de către un adult, la un copil pentru obţinerea unor beneficii băneşti ce decurg din asistenţa socială cuvenită copiilor.

Atitudinea adecvată faţă de simulant nu trebuie să fie acuzatoare, confruntarea declanşând ostilitate, chiar violenţe, ruperea relaţiei cu medicul (nu neapărat şi renunţarea la simulare, ceea ce poate duce la prelungirea periplului simulatoriu la alţi medici şi consum inutil de resurse). Ca şi în cazul tulburării factice, neutralitatea binevoitoare şi obiectivă este cea mai productivă, onestă şi etică atitudine medicală. Se va explica argumentat faptul că ceea ce ne prezintă subiectul nu întruneşte nici un criteriu al tulburării pretinse, ceea ce va permite acestuia o „retragere" onorabilă, cu păstrarea aparenţelor de relaţie „normală" terapeutică şi stingerea tacită a simulării, ca şi cum ar fi fost vorba de o neînţelegere pe care medicul a lămurit-o, pur şi simplu. Soluţia de a solicita explorări suplimentare la alte specialităţi nu trebuie folosită decât în cazuri extreme, mai mult ca o perspectivă inconvenabilă (explorări invazive, dureroase, scumpe, riscante), altminteri ele pot servi ca posibilităţi de perpetuare şi întărire a simulării.

Bibliografie

Fleming A.M., Eisendrath S.J. – Factitious disorders. În: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., May M. (eds.), *Psychiatry*, ed. a III-a, J. Wiley and Sons, 2008, 1548-1557.

Goodwin D.W., Guze S.B. – *Psychiatric diagnosis*, ed. a IV-a, Oxford Univ. Press, New York.

Leamon M.H, Feldman M.D., Scott C.L. – Factitious disorders and malingering, În: Hales RE, Yudovski S.C. (eds), *Essential of clinical psychiatry*, ed. a II-a, Amer. Psychiatric. Publ, Inc., 2004, 451-471.

Ninivagi F.J. – Malingering. În: Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. (eds.), *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psihiatry*, ed. a IX-a, vol. I, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, 2009, 2479-2490.

Pies R.W. – *Clinical manual of diagnostic and treatment: a biopsyhosocial approach.*, Amer. Psychiat Press, Inc., Washington DC, 1994.

Sadock B.J., Sadock V.A. – *Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry*, ed. a X-a, Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, 2007.

Viguera A.C, Stern T.A. – Factitious disorders. În: Stern T.A, Herman J.B (eds), *Psychiatry. Update and board certification.* Mass. Gen. Hosp, McGraw-Hill, 2000, 147-150.

Wang D.L, Powsner S., Eisendrath S.J. – Factitious disorders. În: Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. (eds.) *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psihiatry,* ed. a IX-a, vol. I, Wolters Kluwer/ Lippincott Williams and Wilkins, 2009, 1949-1965.

Şandor V. – Beneficiu primar. În: Gorgos C. (ed.) *Dicţionar enciclopedic de psihiatrie,* vol. I, Edit. Medicală, Bucureşti, 1987.

Wang D.L, Powsner S., Eisendrath S.J. – Factitious disorders. În: Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. (eds.), *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psihiatry,* ed. a IX-a, vol. I, Wolters Kluwer/ Lippincott Williams and Wilkins, 2009, 1949-1966.

Tulburările conversive şi disociative

D. Prelipceanu

Acest grup de tulburări reuneşte ceea ce psihiatria clasică includea în conceptul de isterie, unul din cele mai teoretizate concepte psihopatologice, disputate între neurologi (Charcot, Babinski, Freud) şi psihiatri (Bernheim, Pierre Janet, Breuer, Freud) şi care a generat noi curente de gândire psihologică şi psihopatologică (de la magnetismul şi hipnoza lui Mesmer, la psihanaliză şi şcolile disidente, psihosomatica, psihoterapia individuală, chiar psihiatria transculturală, până la teoria modernă a traumei psihologice). Astăzi, conceptul de isterie trebuie evitat, datorită imprecizie sale, aşa cum recomandă, în mod explicit, ICD 10.

Trebuie să reţinem totuşi, din uriaşa literatură produsă, mai mult de un secol, pentru explicarea simptomelor atât de complexe şi de misterioase ale fenomenului isteric, două noţiuni, utilizate şi astăzi: **conversia** şi **disociaţia**. P. Janet (1913), elev al lui Charcot, a definit disociaţia ca formă extremă a alterării unităţii eu-lui (*self*-ului), care se manifestă prin pierderea unităţii personalităţii (Pamfil şi Ogodescu ar spune *persoanei*) şi identităţii de sine. **Disociaţia** poate atinge apogeul prin apariţia reversibilă a unei noi identităţi sau a unor personalităţi alternative şi alternante (ca în tulburarea de personalitate multiplă), are cauză psiho-traumatică şi constă în ruperea continuităţii atenţiei cu perceperea exactă a ambianţei şi cu memoria. Rezultă, fie perturbarea conştiinţei, care se îngustează, până la scotomizare pe „felii", mai mult sau mai puţin înguste, ale realităţii (ca în fuga psihogenă/disociativă sau în amnezia psihogenă/disociativă), fie pierderea identităţii personalităţii, pentru perioade variabile de timp (personalitatea multiplă/tulburarea de identitate a personalităţii). **Conversia** este, în sens psihanalitic, mecanismul psihopatologic de rezolvare a conflictului intrapsihic (între diferite instanţe ale eu-lui, între id şi superego), în care pulsiunile refulate s-ar exprima, într-o formă simbolică, prin simptome somatice. Acestea pot fi simptome pseudo-neurologice (pseudo-paralizii, contracturi, convulsii, spasme, tremurături, hipoestezii, algii, hiperestezii, cecitate isterică, surditate isterică), sau

viscerale (spasme esofagiene, „bula isterică", „nod în gât", greţuri, vărsături, vertij, leşin, vaginism etc.). DSM IV defineşte conversia ca alterare/perturbare a funcţionării fizice care sugerează o tulburare somatică, dar este, de fapt, expresia directă a unei nevoi sau conflict psihologice/psihologic. Perturbarea nu este sub control voluntar şi nu poate fi explicată prin nici o tulburare fizică. În literatură, acest tip de simptome mai este întâlnit sub denumirea de „simptome fizice neexplicate", cu referire la tulburările de somatizare, somatoformă, algică şi celelalte clasificate de ICD 10 sau DSM IV-TR în acest capitol. În general, simptomele somatoforme au suferit o patomorfoză influenţată de cultura medicală profană a epocii sau a păturii sociale din care face parte pacientul (a). De aceea, în prezent, aşa-numitele „stigmate isterice" de tip motor, senzitiv, senzorial (pareze, surditate, cecitate etc.), enumerate mai sus, apar mai rar, predominând somatizările mai „soft", ceea ce face diagnosticul diferenţial mai dificil şi necesar cu alte entităţi nosografice, în care există şi simptome somatice (depresia, depresia atipică, tulburările anxioase).

Clasificarea acestor tulburări este încă subiect de controverse între cele două mari sisteme taxonomice şi va face obiectul unor reformulări, deja declarate, în a V-a ediţie a DSM.

Astfel ICD 10 intitulează capitolul respectiv „Tulburări disociative (conversive)" şi include: amnezia disociativă, fuga disociativă, stuporul disociativ, tulburările de transă şi posesiune, tulburările motorii disociative, convulsiile disociative, anestezia disociativă şi pierderea senzoriului, tulburări disociative (conversive) mixte, alte tulburări disociative (conversive) – ca un cod rezidual, tulburarea disociativă (conversivă) nespecificată. DSM IV-TR trece „tulburarea conversivă" printre tulburările somatoforme, într-un capitol separat trecând tulburările disociative (amnezia, fuga, tulburarea disociativă de identitate, depersonalizarea, tulburarea disociativă nespecificată – care cuprinde derealizarea fără depersonalizare, transa disociativă cu formele sale transculturale, stuporul, pierderea conştiinţei şi coma fără cauze organice, sindromul Ganser).

TULBURAREA CONVERSIVĂ

Tulburarea conversivă era denumită în trecut *isteria de conversie, reacţia conversivă, psihonevroza isterică de tip conversiv.* Mecanismul psihologic al tulburării este comun cu cel al tulburării disociative.

Epidemiologie

Prevalenţă destul de ridicată a simptomelor conversive (până la o treime din populaţia generală prezentând la un moment dat pe parcursul vieţii simptome con-

versive). În spitalele generale, între 5-15% din consultaţiile psihiatrice implică pacienţi cu simptome conversive, raportul între femei şi bărbaţi fiind de 5/1.

Diagnostic pozitiv

Criteriile de diagnostic pozitiv după DSM-IV:

A. Unul sau mai multe simptome sunt deficite afectând funcţia motorie voluntară sau senzorială care sugerează o condiţie neurologică sau o altă condiţie medicală generală;

B. Factorii psihologici sunt consideraţi a fi asociaţi cu simptomul sau deficitul, deoarece iniţierea sau exacerbarea simptomului sau deficitului este precedată de conflicte sau de alţi stresori;

C. Simptomul sau deficitul nu este produs intenţional sau simulat (ca în tulburarea factice sau în simulare);

D. După o investigaţie corespunzătoare, simptomul sau deficitul nu poate fi explicat complet de o condiţie medicală generală sau de efectele directe ale unei substanţe, ori de un comportament sau experienţă sancţionată cultural;

E. Simptomul sau deficitul cauzează suferinţă semnificativă clinic sau alterare socială, ocupaţională sau în alt domeniu important al funcţionării, ori justifică evaluarea medicală;

F. Simptomul sau deficitul nu este limitat la durere sau la o disfuncţie sexuală, nu survine exclusiv în cursul tulburării de somatizare şi nu este explicat mai bine de altă tulburare mentală.

De specificat tipul de simptom sau deficit:

– cu simptom sau deficit motor,
– cu simptom sau deficit senzorial,
– cu crize epileptice sau convulsii,
– cu tablou clinic mixt.

Diagnosticul de tulburare conversivă se bazează pe prezenţa unuia sau mai multor simptome neurologice ce nu au o explicaţie organică, simptome asociate cu un factor stresor psihologic bine conturat. Conversia reprezintă deplasarea (trăirea în plan somatic) unei stări de mare emoţie rezultată din refularea unei motivaţii cu semnificaţia de apărare inconştientă. Simptomul somatic este substitutul fizic al unei stări de mare emoţie/anxietate. Sindromul conversiv a făcut parte, împreună cu cel disociativ, din afecţiunea numită „isterie" şi descrisă, în secolul XIX, de Charcot şi de Briquet, ca manifestare preponderent motorie şi conversivă *(sindromul Briquet)*. Termenul de „conversie" a fost ulterior introdus de Sigmund Freud, care a postulat existenţa conflictelor inconştiente ca bază a declanşării simptomelor neurologice.

Tulburările conversive debutează în mod tipic la adolescenţă, dar sunt citate destul de frecvent cazuri cu debut tardiv. Datele epidemiologice arată o frecvenţă mai mare a conversiei în mediul rural, în populaţiile cu educaţie limitată sau cu coeficient de inteligenţă scăzut, precum şi la personalul militar expus în timpul războiului.

Simptomele cele mai frecvente ale conversiei sunt cele senzitive, apoi paraliziile, orbirea şi mutismul.

Simptome senzitive – parestezиile şi anestezia – sunt deosebit de frecvente. Ele sunt raportate în special la nivelul extremităţilor şi nu respectă distribuţia specifică afecţiunilor neurologice centrale sau periferice. Astfel apar tipicele anestezii în „mănuşă" sau în „ciorap", precum şi hemianestezia tronculară delimitată precis de linia mediană. Simptomele senzoriale includ orbirea, vederea în tunel şi surditatea. Acestea pot fi uni- sau bilaterale, iar examinarea neurologică nu relevă niciun fel de modificări (de exemplu, în cazul orbirii conversive pacientul poate umbla fără să se lovească de obiectele înconjurătoare, reflexul fotomotor este intact, iar potenţialele evocate sunt normale).

Simptomele motorii includ mişcările anormale, tulburările de mers, parezele şi paraliziile. În mod tipic, tulburările motorii se agravează când atenţia anturajului este centrată pe ele. În cazul parezelor sau paraliziilor conversive reflexele rămân normale, nu apar fasciculaţii sau atrofii musculare şi nu există modificări electromiografice.

Convulsiile pseudoepileptiforme sunt un alt simptom frecvent şi destul de dificil de diferenţiat de epilepsie, mai ales că aproximativ o treime din pacienţii cu conversie pseudoepileptiformă prezintă şi o tulburare de tip epileptic. Spre deosebire de crizele epileptice, în atacurile conversive nu sunt caracteristice incontinenţa urinară, leziunile prin cădere, muşcarea limbii, sau creşterea postictală a concentraţiei de prolactină.

Dintre *simptomele psihologice* asociate cel mai frecvent sunt citate:

- *Beneficiul primar:* simptom exprimând un mecanism patologic de apărare, conform teoriei psihanalitice a conversiei; constă în menţinerea conflictului psihologic primar în afara conştiinţei. Simptomele conversive au astfel valoare simbolică – reprezentând simbolic un conflict psihologic inconştient.
- *Beneficiul secundar:* se referă la beneficiile, obţinute în mod deliberat, conştient, consecutiv mimării rolului de bolnav (evitarea unor obligaţii sau situaţii dificile, primirea de sprijin/atenţie din partea comunităţii sau membrilor familiei, controlarea comportamentului celorlalţi). Este important de subliniat că – spre deosebire de convingerea frecventă (inclusiv în cadrul corpului medical) – conform căreia pacienţii cu tulburare conversivă mimează în mod conştient simptomele (având prin urmare control voluntar asupra apariţiei/dispariţiei acestora), pacienţii cu tulburare conversivă nu au control voluntar asupra simptomelor, nu „se prefac" şi nu încearcă să utilizeze simptomele pentru obţinerea unor beneficii altele decât cele psihologice (cum ar fi obţinerea de avantaje materiale, evitarea încarcerării sau a serviciului militar etc.).
- *La belle indifférence:* este un simptom clasic ce se referă la atitudinea aparent detaşată, chiar zâmbitoare a pacientului în contextul unor simptome aparent severe, cum ar fi paralizia unui membru sau cecitatea. Actualmente, „la belle indifférence" este considerat un simptom incert şi nesigur în identificarea tulburărilor conversive.

Toate aceste simptome trebuie să apară în contextul unui factor stresor psihologic identificabil şi cu care se poate stabili o relaţie de cauzalitate.

Evoluţie

Evoluţia pe termen scurt este favorabilă (cu un procent de remisiune de 90%); cel puţin un sfert dintre pacienţi prezintă recidive declanşate de perioade de stres. Există câteva elemente pozitive de prognoză: debutul brusc, eveniment stresor uşor identificabil, absenţa afecţiunilor somatice sau psihiatrice comorbide.

Diagnostic diferenţial

Studiile pe termen lung au arătat că 25% până la 50% dintre pacienţii diagnosticaţi iniţial cu „isterie de conversie" au dezvoltat în anii ulteriori diagnosticului o afecţiune neurologică (sau non-psihiatrică) care putea explica simptomele catalogate drept conversive. Peste 13% din cazurile de boli neurologice sunt diagnosticate ca „funcţionale" înainte de stabilirea diagnosticului (Tasman, 1998). De aceea, examinarea clinică şi investigaţiile paraclinice extensive (mai ales neurologice) sunt esenţiale înainte de stabilirea diagnosticului, care este prin excelenţă unul de excludere. Afecţiunile neurologice care mimează cel mai frecvent tulburarea conversivă sunt: scleroză multiplă, *miastenia gravis*, tumorile cerebrale, afecţiunile ganglionilor bazali, sindromul Guillain-Barré, boala Creutzfeldt-Jakob. În formele cu debut tardiv trebuie luate în consideraţie şi manifestările prodromale ale diferitelor tipuri de demenţă.

Deoarece rezoluţia simptomelor este cel mai frecvent spontană, credem că este important să subliniem elemente ce trebuie evitate în terapia acestor pacienţi:

- pacienţii nu trebuie bruscaţi (existând frecvent convingerea – repetăm, chiar în cadrul corpului medical – că aceste simptome sunt simulate);
- pacienţilor nu trebuie să li se spună că „totul este doar în mintea lor", această afirmaţie agravând de fapt situaţia;
- pacienţilor nu trebuie să li se administreze tratamente inutile (de genul fiolelor de calciu gluconic sau bromat administrate intravenos sau de genul apei distilate administrate intradermic).

Tratament

Sugestia sau hipnoza; anxioliticele (lorazepam/diazepam i.m.); psihoterapia analitică. Odată stabilit diagnosticul, este preferabil ca pacientul să fie îndrumat către specialistul în psihiatrie pentru stabilirea liniilor terapeutice adecvate.

TULBURĂRILE DISOCIATIVE

Definiţie

Disociaţia, ca fenomen psihic, este separarea reversibilă a elementelor identităţii, memoriei sau conştiinţei (Asociaţia Americană de Psihiatrie, 2000).

Tulburarea disociativă este definită de DSM IV ca „tulburarea disruptivă (dezintegrativă) a funcţiilor psihice de integrare psihică (conştiinţa, memoria, identitatea personalităţii sau de percepţie a mediului), care se produce brusc sau treptat şi este tranzitorie sau cronică". În cadrul acestei afecţiuni sunt descrise **amnezia disociativă** (numită în trecut amnezie psihogenă), **fuga disociativă** (numită altădată fugă psihogenă), **tulburarea de identitate disociativă** (până nu demult, tulburarea de personalitate multiplă) şi **tulburarea de depersonalizare**. Caracteristici:

– apar cel mai des după o traumă emoţională semnificativă pentru subiect;
– debut brusc/treptat;
– de obicei episod unic;
– scindarea reversibilă a psihismului prin suspendarea episodică, pasageră a unităţii sale funcţionale. Se manifestă prin suspendarea identităţii propriei persoane, a memoriei, a comportamentului motor, a conştiinţei. O parte a psihismului subiectului se separă şi pare că funcţionează autonom.

Fenomenologia disociaţiei

Disociaţia (D) poate apărea şi în condiţii normale, dar este limitată la modul de integrare a unui comportament în derularea existenţei cotidiene uzuale (Schacter, 1992). De exemplu, dacă mergem pe bicicletă (şofăm) şi vorbim concomitent la telefon (sau cu o persoană alăturată), procedura pedalatului, a menţinerii echilibrului etc. se integrează automat, în afara câmpului conştiinţei pentru că memoria implicită (procedurală) a mersului pe bicicletă (şofatului) operează distinct şi separat de momentul acela de conştiinţă, dominat de subiectul discuţiei şi în care se exprimă identitatea noastră particulară (de persoană, care ştie şi să meargă pe bicicletă/să şofeze).

În varianta psihopatologică, D joacă rolul unui mecanism defensiv care permite subiectului să „uite" stresorul, să-l izoleze (până la completa ignorare) de câmpul conştiinţei. Acest mod de a vedea D, foarte frecvent în literatură, chiar cea recentă, aduce, destul de evident, cu abordarea psihanalitică, de care tema D, se pare că nu se poate disocia prea uşor. Aceasta este, probabil, o consecinţă a insuficienţei abordărilor non-psihanalitice.

Tema D a fost introdusă, istoric vorbind, de P. Janet (1889), care utiliza termenul francez de *dezagregare*, devenit, în literatura de limbă engleză, disociaţie.

Dezagregarea era pentru Janet o separare a conţinutului mental, în pofida tendinţei generale de a se agrega (Maldonado, Spiegel, 2005). Era o perturbare a „sintezei psihice personale", urmare a unei traume psihologice, produsă prin următorul mecanism: *funcţiile psihice sunt menţinute într-o unitate funcţională* de o „energie" psihică, trauma ar diminua această „energie" astfel încât unele funcţii psihice ar scăpa de sub controlul central şi s-ar produce D. Freud a considerat fenomenele clinice de tip disociativ o consecinţă a „represiunii" (mecanism defensiv inconştient prin care conţinuturi mintale ar fi trimise din zona conştientului în inconştient) şi nu a disociaţiei, în sensul lui Janet. Nemiah (1989), comparând cele două teorii, remarcă diferenţele: Janet consideră D un fenomen pasiv, Freud unul activ. Hilgard (1986) acordă memoriei rolul de mecanism integrator al diverselor elemente ale psihismului, ceea ce pare destul de evident pentru oricine. În consecinţă, perturbarea memoriei (amnezia) devine mecanismul defensiv, flexibil şi reversibil, în confruntarea cu stresori extremi. Copleşit de stresorul inacceptabil, aparatul psihic preferă să-l „izoleze", ca un corp străin şi să-l „uite". În general, majoritatea ipotezelor accentuează rolul activ şi defensiv al disociaţiei: ea permite subiectului să creadă că deţine controlul asupra stresorului, pe care nu îl poate metaboliza, prin „ignorare" sau „uitare", deşi, în realitate este invers, iar D îi permite subiectului să amâne o nouă confruntare cu stresorul, prin evocare mnezică. Acest mecanism este uşor evidenţiabil, prin observaţie, în viaţa cotidiană. Desigur, ar fi bine să înţelegem de ce acest mecanism nu este utilizat de toţi indivizii, dar deocamdată nu reuşim pentru că studiile familiale asupra D sau cele de neurobiologie (de altfel foarte puţine) nu sunt relevante. Jung a situat D pe un *continuum* între normalul şi anormalul psihic, atribuindu-i un rol „fiziologic" în diferenţierea funcţională a psihicului, de-a lungul procesului de dezvoltare. În conflictul cu stresori extremi, D devine mecanism protector, permiţând psihismului, prin „acordarea" unei „pauze", constituită de perioada disociativă, să metabolizeze mai bine confruntarea cu stresorul. O situaţie clinică în care D este vizibilă ca mecanism defensiv este *splitting*-ul personalităţii din TP *borderline* (TPB) sau TID. Cel puţin în cazul TPB sunt date actuale care sugerează vulnerabilitatea (biologică, familială, de dezvoltare psihologică viciată) către acest mod de reacţie şi care este, probabil, *primum movens* al declanşării, în plan clinic, al fenomenului de D. Să nu uităm că „decompensările" psihopatice sunt preponderent „endogene" şi mai puţin „reactive".

Literatura actuală abundă în ipoteze psihopatologice, majoritatea încă de inspiraţie psihodinamică, care încearcă să explice fenomenul D. Dell (2002) propune un taxon nosografic unifactorial al tipului disociativ bazându-se pe rezultate experimentale obţinute prin aplicarea *Multidimensional Inventory of Dissociation* (MID) mai multor loturi-martor în comparaţie cu un lot de pacienţi cu tulburări disociative. Aceştia din urmă au obţinut scoruri semnificativ mai mari, autorul considerând că aspectele clinice diferite (amnezia disociativă, fuga, voci etc.) sunt epifenomene ale procesului disociativ. Alţii propun TDI un loc intermediar pe un *continuum* între TPB şi TPN, sau ca o comorbiditate a celor două tulburări de personalitate. Brenner (1996)

propune TDI ca o tulburare de personalitate cu mecanism defensiv disociativ sau ca o substructură de personalitate („caracter disociativ"/trăsătură *vs* stare) care s-ar manifesta ca atare datorită unui prag scăzut de declanşare a fenomenului disociativ (o vulnerabilitate). Forrest (2001) propune un model bazat pe teoria neurodezvoltării care susţine că abuzurile în copilărie induc o discontinuitate în mecanismul diadic al interacţiunilor afective copil-părinte, care ar perturba reprezentările *self*-ului copilului. S-ar matura un *self* discontinuu pornind de la inhibarea cortexului orbito-frontal, cu rol protectiv inhibitor în organizarea temporală a comportamentului, reacţiilor emoţionale, a dezvoltării *self*-ului.

Până la urmă, D rămâne un fenomen neexplicat de pe poziţii strict ştiinţifice, experimentale. Cele câteva cercetări care au abordat această direcţie trebuie replicate şi aprofundate. Perspectiva psihodinamică, deşi veche de un secol, pare destul de rezonabilă, chiar confirmată în clinică de observaţia curentă. De aceea observaţia unui cercetător al domeniului, Spiegel (1997), citată de Gabbard (2005), merită reţinută: „D poate fi de ajutor iniţial, ca mecanism defensiv, dar, până la urmă, limitează capacitatea creierului de a înfrunta amintirile traumatice" (p. 285).

Epidemiologie

Se estimează prevalenţa tulburărilor disociative la 1/10 000 în populaţia generală (Kluft, 1991), după alţii la mult mai mult – 1% (Ross, 1991 ş.a.). În populaţia spitalelor de psihiatrie ar fi de 3% (Kluft, 1991; Ross, 1991). În serviciile de pacienţi acuţi, ambulatori sau internaţi, 5-9% au astfel de tulburări (Lussier, 1997 ş.a.).

Forme clinice

Amnezia disociativă

Se caracterizează prin incapacitatea de a-şi aminti informaţii legate – de obicei – de evenimente traumatizante (uitare selectivă, parţială/totală a unor evenimente psihotraumatizante); conservarea memoriei de fixare, absenţa unei trăiri afective intense a acestei pierderi de memorie, absenţa unei cauze organice (TCC recent, sindrom Korsakov), remisiune spontană şi completă). O formă frecventă de amnezie disociativă implică amnezia propriei identităţi fără afectarea memoriei pentru informaţii generale (tablou clinic invers celui din demenţă, în care memoria propriei identităţi este conservată, dar este profund afectată memoria pentru informaţii generale). Aceasta este cea mai frecventă tulburare disociativă, fiind asociată cu evenimente traumatice majore cum ar fi: dezastrele naturale, războiul, abuzul fizic sau sexual în copilărie sau abuzul domestic. Debutul este brusc şi frecvent pacienţii sunt conştienţi de existenţa unui episod amnestic. Recuperarea este la fel de bruscă şi recurenţele sunt rare.

Amnezia disociativă poate fi selectivă pentru un eveniment sau o persoană, pentru evenimente dintr-o perioadă circumscrisă de timp, poate fi generalizată, sau se poate manifesta constant pentru o anumită perioadă de timp.

Trebuie diferenţiată de pseudo-amnezii care sunt simulate (amnezia persistă şi în timpul somnului hipnotic sau interviului cu amital), sau sunt acuza principală într-o tulburare factice cu simptome psihice. Interviul va sugera lipsa de autenticitate a descrierii simptomatice sau va releva o cauză pretinsă a amneziei (psiho-traumă), insistent acuzată de pacient. Alte situaţii clinice pot antrena amnezii, secundare unor evenimente medicale acute, cu afectare cognitivă tranzitorie importantă (*stroke, delirium*, şedinţe de TEC, traumatism cranio-cerebral cu comoţie cerebrală, criză comiţială, anestezie, criză hipoglicemică, tulburare acută de stres, *black-out* alcoolic, abuz de marijuana, phenciclidină, anticolinergice, BDZ, psihedelice, alte tulburări disociative, amnezia din sindromul amnestic Korsakov, TSPT ş.a.).

Tratament

Tratamentul este predominent psihologic, eventual asociat cu barbiturice de tipul tiopentalului sau amitalului administrate intravenos. Pacienţii trebuie îndrumaţi către servicille de specialitate. Tulburarea se remite de multe ori spontan, concomitent cu ieşirea din eventuala situaţie psiho-traumatică, sau poate necesita o perioadă de asistenţă intensiv suportivă, protejată într-un mediu familiar sau/şi familial sau plasament în mediu cu îngrijiri de tip *nursing*. Psihoterapia cognitivă, hipnoza de grup pot facilita integrarea materialului mnestic uitat şi reface continuitatea amintirilor.

Fuga disociativă

Asociază simptomele amneziei disociative cu deplasarea la distanţe mari în raport cu domiciliul curent (părăsirea neaşteptată a domiciliului asociată cu amnezia parţială/totală a trecutului personal (inclusiv identitatea).

Diagnostic diferenţial

Spre deosebire de pacienţii cu amnezie disociativă, care pot vagabonda fără scop în cursul episodului amnestic, în această tulburare pacientul fuge cu scopul de a se îndepărta cât mai mult de locul iniţial, care este cel habitual. Fuga amnestică trebuie diferenţiată şi de fuga epilepticului cu crize parţiale, în care există confuzie, fenomene de perseverare de tip organic, mişcări repetitive anormale, mişcări stereotipe, istoricul cunoscut al tulburării, cu stări de aură, tulburări perceptive, incontinenţă sfincteriană, stări post-ictale. Tulburări organice, psihice (demenţe, schizofrenie,

manie, abuz de substanţe) pot fi cauze de deambulări de care trebuie să diferenţiem fuga amnestică. Schizofrenii pot vagabonda peripatetic, în cadrul unor deliruri de reformă, invenţie (sau când acestea se parafrenizează), cu amnezie consecutivă, datorită dominării delirului asupra realităţii imediate. Diferenţierea se poate face identificând delirurile. Simularea este un diagnostic diferenţial obligator, mai ales în context de expertiză, când se invocă o fugă amnestică. Simulantul nu va ceda de regulă nici la un interviu de facilitare mnezică farmacologică (injectare lentă de amital), spre deasebire de cel cu tulburarea disociativă, dar va ceda, posibil, spontan şi neaşteptat, sau la confruntare. Pacienţii cu fugă amnestică nu reuşesc să ofere date importante despre identitatea lor (nume, ocupaţie, domiciliu) şi uneori îşi însuşesc o identitate şi o ocupaţie complet noi. Pe perioada tulburării nu conştientizează tulburarea de memorie şi se comportă normal.

Este o formă mai rară de tulburare disociativă şi se întâlneşte mai ales în timp de război, după dezastre naturale sau ca rezultat al unor crize personale provocate de conflicte interne intense. Durează ore, zile, rareori luni. Uneori după remisiune poate persista amnezia, pentru o perioadă scurtă. S-au descris rare cazuri de fugi recurente, dar s-a bănuit că fac, posibil, parte din tulburarea de identitate. Tratamentul este similar celui din amnezia disociativă şi, cel mai frecvent, afecţiunea are prognostic bun.

Stuporul disociativ

Este o inhibiţie psihomotorie instalată evident în legătură cu o psihotraumă, de durată variabilă, se remite spontan după administrarea de amital sodic, se asociază/ sau nu cu grade variate de tulburări de conştiinţă. Se va diferenţia de catatonie (schizofrenia catatonică), stuporul depresiv, stuporul catatonic de origine organică (post-TCC, infecţios).

Tulburarea disociativă de identitate (Tulburarea de personalitate multiplă)

A fost una dintre cele mai mediatizate afecţiuni psihiatrice datorită spectaculozităţii sale pentru profani, probabil şi datorită denumirii anterioare, oficializată, la un moment dat şi de DSM III, 1980 („tulburarea de personalitate multiplă"). Este o tulburare cronică ce constă în prezenţa a două sau mai multe personalităţi distincte, fiecare având un set specific de atitudini şi comportamente. Identitatea disociativă, a cărei prevalenţă este raportată în mod extrem de variabil de diverşi cercetători, pare să fie asociată cu existenţa unui eveniment traumatic major în copilărie (de obicei, abuz sexual sau fizic). Este considerată cea mai severă dintre tulburările disociative,

având un potenţial medico-legal important. Rămâne o tulburare controversată (Micluţia, 2009), a cărei existenţă ar putea fi serios influenţată de particularităţi culturale sau de *back-ground*-ul psihodinamic din educaţia profesioniştilor din psihiatrie (aşa cum este cazul în SUA şi în majoritatea ţărilor din vestul Europei). TDI este înconjurată de credinţe obscure şi mituri, intens mediatizate de literatura tabloidelor şi valorificate în romane populare şi filme din genul *thriller* (*Straniul caz al Dr. Jekyll şi Mr. Hyde* al lui R. L. Stevenson, ecranizat în mai multe rânduri, este cel mai cunoscut). Acest gen de mediatizare a adus şi aduce mari deservicii problematicii sănătăţii mintale în general, deoarece întreţine o aură de senzaţional periculos care consolidează stigmatizarea suferinţei psihice, a pacienţilor şi a instituţiei de îngrijiri psihiatrice. Subiectul psihiatriei este reluat ciclic, în opere literare şi cinematografice, mai mult sau mai puţin valoroase, pentru că este un prilej facil de valorificare comercială a laturii sale misterios-esoterice, iar TDI ocupă aici un loc prioritar. Primele cazuri au fost descrise la sfârşitul secolului XIX – începutul secolului XX de nume sonore ale istoriei psihiatriei, neurologiei şi psihologiei (Bernheim, Binet, Charcot, W. James, Janet, Freud, Jung, M. Prince). DSM II (1968) introduce „tulburarea disociativă de identitate" la capitolul „nevroza isterică de tip disociativ".

Conceptului de TDI nu i se recunoaşte încă validitatea de construct având în vedere că tulburarea se încadrează cu dificultate în paradigma diagnostică sistematizată de actualele clasificări taxonomice, iar unele din simptomele ei sunt comune şi altor diagnostice din acestea. Mai mult, sunt autori care au demonstrat că simptomele schneideriene de rang I din schizofrenie sunt, de fapt, mai frecvente în TDI ! (Fraser, 1990; Ross, 1989; Kluft, 1987 ş.a.).

Cred că sinteza actuală asupra TDI, pe care o aşteptăm de la DSM V (2013), va clarifica statutul nosografic şi nosologic al tulburării, precum şi al psihopatologiei disociaţiei.

Există semne clinice care ridică ipoteza unei personalităţi multiple:

- pacientul raportează existenţa unor „goluri" de memorie;
- pacientului i se descriu de către alte persoane întâmplări în care a fost implicat şi de care nu îşi aduce aminte;
- pacientul este recunoscut de persoane străine care i se adresează utilizând un alt nume;
- modificări notabile în comportamentul pacientului semnalate de observatori direcţi;
- altă personalitate (alte personalităţi) apar în cursul hipnozei;
- utilizarea pronumelui „noi" referitor la propria persoană;
- cefalee pronunţată;
- descoperirea de scrieri, desene, articole de îmbrăcăminte în posesia pacientului, dar pe care nu le recunoaşte ca fiind ale sale;
- halucinaţii auditive, sub forma de voci „venite din interior";
- istoric de traumă fizică sau emoţională severă în copilărie (de obicei înainte de cinci ani).

DSM IV TR (2000) defineşte tulburarea disociativă de identitate (TDI) ca:

A. Prezenţa a două sau mai multe identităţi sau stări ale personalităţii distincte (fiecare cu propriul *pattern* relativ intact de a percepe, a se relaţiona şi a gândi despre mediul înconjurător şi sine);

B. Cel puţin două dintre aceste identităţi sau stări ale personalităţii preiau, în mod recurent, controlul comportamentului persoanei;

C. Inabilitatea de a-şi reaminti informaţii personale importante care este prea extinsă pentru a fi pusă pe seama uitării obişnuite;

D. Tulburarea nu este datorată efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (ex. *black-out*-uri sau comportamente haotice provocate de intoxicaţia alcoolică acută) sau o condiţie medicală generală (ex. epilepsie cu crize parţiale complexe).

Notă. La copii, simptomele nu pot fi atribuite unor jocuri imaginare sau altui scenariu fantastic.

Identităţile alternează cu diferite nume şi particularităţi comportamentale, complet diferite de identitatea originară, putând fi ostile între ele, atribuindu-şi sexe şi vârste diferite, având vocabular şi cunoştinţe diferite. Identităţile se pot nega reciproc, pot fi reciproc critice, pot nega că se cunosc, una poate repartiza timp limitat de existenţă celorlalte, se pot comuta între ele, comutarea având loc instantaneu, pe durata câtorva secunde (uneori spontan sau după stresuri emoţionale), când sunt ostile reciproc, una poate întrerupe activitatea celeilalte. Sunt cazuri descrise cu până la 56 de personalităţi, jumătate din cazurile raportate au sub 10 personalităţi (Birţ, 2001), media, după unele studii, fiind de 13 personalităţi.

Epidemiologie

În pofida precarităţii studiilor epidemiologice, se avansează, în rapoarte clinice publicate, un raport de 5:1 până la 9:1 cazuri diagnosticate, între femei şi bărbaţi. Prevalenţa ar fi de 1% printre pacienţii internaţi în secţii de psihiatrie (Saxe, 1993; Ross, 1991), iar Foot (2006) crede că incidenţa în populaţia serviciilor de psihiatrie ar fi 5%. Numărul cazurilor diagnosticate ar fi crescut, în ultimele două decenii, în SUA şi în ţări din vestul Europei, datorită stabilirii unor criterii de diagnostic şi luării lor în consideraţie de către psihiatri şi diferenţierii mai exacte cu alte entităţi (tulburarea bipolară, psihoze) cu care ar fi fost până recent confundate (Maldonado, Spiegel, 2008). Alţi autori cred că numărul cazurilor diagnosticate s-ar datora contagiunii sociale, excesului eronat de diagnostic, sugestiei hipnotice, având în vedere că aceşti subiecţi sunt foarte sugestionabili, terapeuţi dispuşi să exceleze în această direcţie nu lipsesc, iar majoritatea cazurilor ar proveni de la psihiatri „specializaţi" în a stabili acest diagnostic. Se pare că cel mai rezonabil ar fi să credem că acurateţea criteriilor promovată de ultimele ediţii ale DSM şi recunoaşterea crescândă a sechelelor psihologice ale abuzului sexual în copilărie (Terr, 1991; Herman, 1999 ş.a.,

cit. de Maldonado, Spieger, 2008), abuz probabil subraportat şi în ţara noastră, ar fi explicaţia creşterii în frecvenţă a acestui diagnostic. În România diagnosticul este cvasi-inexistent.

Diagnostic diferenţial

În diagnosticul diferenţial trebuie luate în consideraţie atât afecţiunile psihiatrice severe, cum sunt schizofrenia sau tulburarea bipolară cu cicluri rapide, cât şi posibilitatea simulării, mai ales când se depistează un beneficiu secundar evident din etichetarea drept „bolnav psihic". În literatură se afirmă că una din cauzele erorilor de diagnostic ar fi considerarea afirmaţiilor pacientului despre faptul că parcurge mai multe identităţi ca afirmaţie delirantă bizară. Mai mult, pacientul cu TDI ar putea avea halucinaţii auditive, rezultate din conversaţia personalităţilor multiple între ele, ceea ce ar creşte riscul erorilor de diagnostic cu schizofrenia, numai că aceasta din urmă poate fi definită cu acurateţe cu ajutorul celorlalte criterii de diagnostic. Tulburarea somatoformă şi de conversie ar putea fi alte diagnostice diferenţiale datorită somatizărilor multiple provenite din personalităţile multiple. Este adevărat că, în practica clinică, ne întâlnim cu cazuri dificil de diagnosticat, care se caracterizează prin simptome asociate nespecific, transnosologic şi că una din speculaţiile posibile ar fi asumarea TID ca ultimă şi extremă posibilitate de diagnostic.

Etiopatogenie

Mulţi autori consideră TDI ca un subtip al unei tulburări traumatice cronice debutate în copilărie, în contextul stresant copleşitor al unui abuz (fizic, sexual).

Ipotezele etiopatogenice ale psihopatologiei disociative pot fi rezumate în trei modele.

Modelul biologic se bazează pe modificări funcţionale ale unor structuri cerebrale sau substanţe endogene, fără să existe în prezent dovezi indubitabile ale rolului acestora, de agenţi etiologici sau, dimpotrivă, de consecinţe ale fenomenului disociativ în sine. O similaritate a disociaţiei cu modificările fiziologice din reacţia la stres, aparent plauzibilă, ar fi sugerată de constatarea că severitatea clinică crescută a disociaţiei corelează cu diminuarea reactivităţii la cortizol în testul supresiei la dexametazonă. Alte date, obţinute prin tehnici imagistice funcţionale, au arătat că disociaţia se asociază cu creşterea capacităţii memoriei de lucru (sugerată de creşterea activităţii în cortexul prefrontal anterior stâng, dorsolateral şi parietal), spre deosebire de TSPT, în care aceasta ar înregistra diminuări. Multe alte studii au explorat, din această perspectivă, fenomenologia disociativă în ultimele două decenii, unele sugerând ca posibilă cauză a episodului disociativ, o vulnerabilitate individuală pentru mecanismul disociativ ca răspuns la stres.

Modelul discontinuității funcționale a sistemelor memoriei susține ruperea funcțională dintre memoria explicită (declarativă) și cea implicită (procedurală), ceea ce ar genera descompunerea unității *self*-ului și apariția unor comportamente contradictorii, paradoxale (Spiegel, 1993 ș.a.). Acest model pare a se apropia cel mai mult de ceea ce vedem în clinică în cazul acestor tulburări.

Modelul informațional sugerează dezorganizarea integrării rețelelor neuronale ierarhizate răspunzătoare de conformarea funcțională și adaptată a *self*-ului sub efectul stresului (Maldonado, 2007), dar probabil că aceasta ar fi urmarea unor modificări biologice dificil de aproximat în prezent.

Fenomenologia disociativă cred că ascunde o paradigmă fundamentală de funcționare a sistemului nervos de vreme ce presupune dezintegrări și recompuneri reversibile ale adaptării *self*-ului, parțiale sau, probabil, globale, ca în TDI. În plus, această paradigmă pare să constituie un model posibil și extrem al depășirii capacității de adaptare la stresori psiho-sociali majori la indivizi cu o vulnerabilitate disociativă crescută (sau/și care învață răspunsul disociativ ca mecanism de apărare).

Evoluție

Poate apărea în copilărie, dar mai ales în adolescență și în treia decadă de vârstă, rareori după 40 de ani (Kluft, 1984, *cit. de* Maldonado; Spieger, 2008). Evoluează adesea subclinic, diagnosticul fiind pus cu întârziere, pacienții înșiși nefiind apți de a distinge schimbarea identității datorită disociației înseși. Deși afirmația pare hazardată, chiar greu de înțeles, chiar greu de acceptat, autorii susțin tendința pacienților de a-și disimula stările prin care trec, numind tulburarea „o boală a ascunderii" (*a disease of hiddenness*), astfel că diagnosticul se poate pune după 5-7 ani de evoluție. Motivul ar fi rușinea sau scepticismul după ce, la încercări anterioare de a le relata simptomele, medicii nu i-au luat în serios (Maldonado, Spieger, 2008).

Comorbidități

Tulburarea ar asocia depresia, abuzul de substanțe, TPB, disfuncțiile sexuale, tulburări de somn și de alimentație, comportamentul de auto-mutilare, impulsivitatea (secundare probabil TPB care ar fi prezentă la o treime dintre cazuri), TSPT (anhedonie, nivele crescute de depresie cronică, *flash-back*-uri intruzive, legate de psihotrauma din trecut, coșmaruri recurente cu același conținut etc.). Aceste comorbidități ar sugera și ipoteza etiologică, centrată în jurul traumelor din copilărie (abuz fizic și sexual) sugerată în diferite formulări, de diferiți autori, pentru patologia denumită astăzi TDI.

Tratament

Tratamentul este în principal psihoterapeutic analitic, asociat frecvent cu hipnoterapie.

Tulburarea de depersonalizare

Termenul de „depersonalizare", în accepţia modernă, se datorează probabil lui Mapother şi Mayer-Gross (Pies, 1994), în DSM I (1952) fiind denumită „reacţie disociativă". Ca simptom poate fi întâlnită în multe afecţiuni psihice (fobii, TSPT, tulburarea de panică, alte tulburări disociative, depresie, manie, schizofrenie) şi neurologice/alte boli organice (epilepsia/tumorile temporale, leziuni de lob non-dominant, migrenă, hipoglicemie, hipotiroidism, hiperventilaţie, halucinogene, boli cerebrovasculare ş.a.).

Constă în alterarea persistentă sau recurentă a percepţiei de sine. Astfel, pacienţii cu tulburare de depersonalizare pot raporta că se simt detaşaţi faţă de propriul corp, trăind o stare de „vis" sau de „automat". Frecvent descriu şi „derealizare" care constă în percepţia obiectelor lumii exterioare ca fiind stranii sau ireale. Episoadele au caracter egodistonic. Este important de subliniat că – în mod izolat – experienţele de depersonalizare/derealizare sunt un fenomen comun, fără caracter patologic. Apare la sfârşitul adolescenţei sau la adulţii tineri. Studiile arată că perioade tranzitorii de derealizare/depersonalizare sunt descrise de până la 70% din populaţie (Asoc. Amer. Psihiatrie, 1987). Depersonalizarea se descrie într-o multitudine de afecţiuni psihiatrice (schizofrenie, depresie, anxietate, tulburare obsesiv-compulsivă, manie), neurologice (epilepsie, migrenă, tumori cerebrale, encefalită), metabolice (hipoglicemie, hipoparatiroidism, hipotiroidism, intoxicaţia cu monoxid de carbon sau cu mescalină), sau în situaţii speciale (oboseală extremă, deprivare senzorială, şocuri emoţionale). Pentru stabilirea diagnosticului de tulburare de depersonalizare este nevoie ca oricare dintre aceste entităţi să fie excluse şi să existe episoade persistente sau recurente de derealizare/depersonalizare care provoacă suferinţă semnificativă pacientului sau interferă cu abilitatea acestuia de a funcţiona. Studii pe victime ale unor accidente majore au arătat că 60% avuseseră episoade de depersonalizare. Se crede că ar fi implicate mecanisme serotoninergice (antidepresivele ISRS au efect bun în această tulburare, depleţia L-triptofanului, precursor al 5-HT ar creşte intensitatea simptomelor de depersonalizare, simptomele apar şi în migrenele intense sau abuz de marijuana) şi subtipul NMDA al receptorului glutamat.

De obicei, episodul de depersonalizare începe brusc şi se remite treptat. Tulburarea se remite spontan după încetarea acţiunii agentului sau stării psihopatologice care a provocat-o, dar poate evolua şi remitent sau chiar cronic (rar). Tratamentul ar fi posibil cu ISRS, stabilizatoare ale dispoziţiei, antipsihotice în doze

mici, psihoterapie (cognitive, psihodinamice, hipnoză, suportive, tehnici de relaxare, de reducere a stimulării senzoriale, de distragere a atenţiei, exerciţii fizice, de management al stresului).

Bibliografie

Birţ M. – *Psihiatrie. Prolegomene clinice,* Dacia, Cluj, 2001.

Gabbard G.O. – *Psychodinamic psychiatry,* ed. a IV-a, Amer. Psychiat. Press Inc., Washington, DC, 2005.

Maldonado J.R., Spiegel D. – Dissociative disorders. În: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., May M. (eds.) - *Psychiatry,* ed. a III-a, J. Wiley and Sons, 2008, 1559-1577.

Maldonado J.R, Spiegel D. – Dissociative states. În: Oldham J.L., Skodol A.E., Bender D.S. (eds), *Textbook of personality disorders,* Amer. Psychiat Publ. Inc., Washington, 2005, 493-521.

Maldonado J.R., Spiegel D. – Dissociative states. În: Hales R.E., Yudovski S.C. (eds), *Essential of clinical psychiatry,* ed. a II-a, Amer. Psychiatric Publ. Inc., Eashington DC, 2004, 471-504.

Micluţia I. – Tulburările nevrotice. În: Chiriţă V, Chiriţă R. (eds.), *Tratat de Psihiatrie,* ed. a II - a, vol. I, Ed. A. Şaguna, Constanţa, 2009, 195-242.

Pies R.W. – *Clinical manual of diagnostic and treatment: a biopsyhosocial approach,* Amer. Psychiat. Press Inc., Washington, DC, 1994.

Sadock B.J, Sadock V.A. – *Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry,* ed. a X-a, Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, 2007.

Schlozman S.C, Ornstein R.D. – Dissociative disorders. În: Stern T.A, Herman J.B. (eds.), *Psychiatry. Update and board certification.* Mass Gen. Hosp., McGraw-Hill, 2000, 151-156.

Simeon D., Loewenstein R.J. – Dissociative disorders. În: Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. (eds.), *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psihiatry,* ed. a IX-a, vol. I, Wolters Kluwer/ Lippincott Williams and Wilkins, 2009, 1965-2026.

Simeon D., Knutelska M., Yehuda R. et al. – Hypothalamic – pytuitary – adrenal axis function in dissociatives disorders and healthy volunteers, *Biol. Psychiatry.* 2007, 61, 8, 966-973.

Tudose F. – *Orizonturile psihologiei medicale.* Infomedica, Bucureşti, 2003.

Tulburările de personalitate

D. Prelipceanu

Definiţii. Generalităţi

Cunoscute în literatura psihiatrică clasică, dar şi în limbajul profan, ca „psihopatii", aceste tulburări din nomenclaturile moderne duc la dezadaptarea permanentă/episodică a individului în domeniul integrării sociale, profesionale, relaţionale, maritale. Aceste tulburări au un statut aparte în taxonomia şi nosologia psihiatrică, întrucât manifestarea lor clinică se însoţeşte de un cortegiu de comportamente care depăşesc (sau nici nu ating) domeniul clinic şi care rămân în domeniul capacităţii (deficitare) de integrare armonioasă în mediul social firesc al individului. Tocmai de aceea aceste tulburări mai sunt denumite „stări disarmonice" ale personalităţii, în sensul în care concepem personalitatea ca un ansamblu complex de comportamente, caracteristic fiecărui individ uman, comportamente care îşi pun amprenta definitorie pe modul de a se relaţiona cu ceilalţi, cu lumea înconjurătoare, de a se percepe pe sine în raport cu mediul social, în toată diversitatea de situaţii de viaţă pe care le poate parcurge individul. Constanţa şi stabilitatea sunt noţiuni consubstanţiale personalităţii. Personalitatea este un rezultat al integrării diverselor componente pulsionale, emoţionale şi cognitive. De aceea tulburările de personalitate (TP) se caracterizează nu numai prin anumite simptome psihiatrice, ci şi printr-un anumit stil de viaţă, printr-un fel de a fi. De aceea sunt considerate „stări" şi nu „boli", mai ales că nu pot fi încadrate în modelul de boală cu debut, perioadă de stare, de rezoluţie şi stare finală (de ameliorare, vindecare, convalescenţă etc.). K. Schneider (1937, 1950) le-a definit într-o formulă extrem de sugestivă, devenită clasică: „psihopaţii sunt acei indivizi care suferă ei înşişi şi îi fac şi pe ceilalţi să sufere". Într-adevăr, datorită naturii ego-sintonice a acestor tulburări, indivizii nu se percep pe sine ca disfuncţionali/anormali, ci atribuie totdeauna eşecurile lor relaţionale celorlalţi, pe care îi manipulează adeseori pentru a compensa propria lor incapacitate adaptativă la normele mediului în care trăiesc.

Indivizii cu TP nu reuşesc să se perceapă pe sine aşa cum îi văd ceilalţi, de unde absenţa/dificultatea realizării unei relaţii empatice cu ceilalţi. Pe cale de consecinţă, comportamentul lor supără adesea, deranjează constant (nu şi permanent!). Apare un cerc vicios: relaţiile interpersonale precare sunt întărite progresiv datorită incapacităţii proprii de adaptare la exigenţele celorlalţi, rezultând finalmente o continuă conflictualitate cu aceştia. „Psihopaţii" rămân nişte neînţeleşi pentru ... sunt nişte inadaptabili. Este tot atât de adevărat că, cel puţin în unele forme de TP, aceste insuficienţe adaptative sunt abil mascate de comportamente manipulatorii, menite a-i ajuta să-şi atingă scopurile, aşa cum este cazul tulburării de tip antisocial.

„Psihopaţii" se caracterizează prin comportamente sau simptome *alloplastice* (încearcă să se adapteze la mediu modificându-l după dorinţa lor, ceea ce nu reuşesc decât arareori), simptomele lor fiind *ego-sintone* (acceptabile doar propriilor lor dorinţe, în concordanţă cu *ego*-ul lor). În consecinţă ei îşi neagă defectul de adaptare, îşi neagă simptomele şi refuză ajutorul psihiatric. Totuşi, dincolo de armura protectivă a personalităţii lor, deseori clinicianul descoperă depresia şi anxietatea. Caracterul *ego-sinton* al simptomatologiei, ca şi aderenţa subiectivă la imaginea de sine, caracterizată, de cele mai multe ori, prin *ego*-inflaţie, dete... ină absenţa motivaţiei pentru tratament. Pacienţii cu TP sunt consideraţi, chiar de către psihiatri, o categorie de pacienţi dificil de tratat, ceea ce constituie, o dată în plus, un motiv de stigmatizare, care limitează suplimentar şansele acestor pacienţi de a primi ajutorul necesar. Tyrer (2010) observă puţinătatea studiilor de comorbiditate cu TP care să demonstreze aceste opinii, singura comorbiditate bine studiată fiind cea cu depresia, în cazul căreia remisiunea episodului depresiv ar fi de circa două ori mai lentă (meta-analiză încă nepublicată) şi care ar demonstra impedimentul terapeutic indus de TP. Alte studii susţin însă contrariul, şi anume absenţa influenţei comorbidităţii cu TP asupra prelungirii/înrăutăţirii evoluţiei depresiei (De Bolle, 2011; Kool, 2005).

DSM IV-TR subliniază câteva **particularităţi generale** de care trebuie să ţinem seama în stabilirea diagnosticului de TP:

– diagnosticul de TP necesită o *evaluare a individului pe termen lung;*

– elementele de personalitate particulare trebuie *să fie manifeste de la începutul perioadei adulte;*

– trăsăturile de personalitate care definesc aceste tulburări trebuie, de asemenea, distinse de stări care pot apărea *ca răspuns la stresori situaţionali specifici sau de stări mentale tranzitorii* (de ex. tulburările afective sau anxioase, intoxicaţia cu o substanţă);

– clinicianul trebuie să evalueze *stabilitatea trăsăturilor de personalitate* în decursul timpului şi în raport cu diverse situaţii, ceea ce presupune adesea interviuri repetate, la distanţă în timp;

– evaluarea poate fi complicată, de asemenea, de faptul că elementele caracteristice care definesc tulburarea de personalitate pot să nu fie considerate problematice de către individ *(trăsăturile sunt ego-sintonice, iar psihopatul îşi poate conserva propria imagine de sine).* Aş adăuga, pentru a sublinia această particula-

ritate, că aceste trăsături ale personalităţii au şi un revers în planul axiologic personal, care la psihopat se traduce, probabil, printr-o auto-supraevaluare a unicităţii propriei persoane, ceea ce consolidează o dată în plus, aderenţa subiectivă, egofilică la propriul stil de viaţă şi la propriile valori, chiar dacă sunt în contradicţie cu norma socială (Prelipceanu, 1993). De aceea, sunt necesare evaluări *cât mai obiective din anturajul pacientului, inclusiv cea psihologică şi ancheta socială.*

Importanţa diagnosticului diferenţial este subliniată în DSM IV-TR. Multe dintre criteriile specifice pentru tulburările de personalitate descriu elemente (de ex. suspiciozitate, interpretativitate, dependenţă, disforie sau impulsivitate) care sunt caracteristice, de asemenea, episoadelor de tulburări mentale de pe axa I (respectiv, tulburarea delirantă, depresia, abuzul/dependenţa de substanţe ş.a.).

DSM IV-TR face următoarele **recomandări procedurale de diagnosticare a unei TP:**

– se va formula un diagnostic de TP numai când caracteristicile definitorii apar înaintea perioadei adulte;

– dacă acestea sunt tipice pentru funcţionarea pe termen lung a individului; nu survin în mod exclusiv în timpul unui episod al unei tulburări de pe axa I. Poate fi dificil să se distingă o TP de tulburări de axă I cu debut precoce şi evoluţie cronică, relativ stabilă. Unele TP pot avea o relaţie de tip „spectru" cu anumite tulburări de axă I (de ex. tulburarea de personalitate schizotipală, cu schizofrenia; tulburarea de personalitate evitantă, cu fobia socială), datorită unor similitudini psihopatologice (simptomatice), biologice (ipoteze etiopatogenice), ori de agregare familială;

– pentru cele trei TP care corespund unor tulburări din registrul psihotic (adică TP paranoidă, schizoidă şi schizotipală, corelate cu fenomenologia psihotică din tulburarea delirantă persistentă, respectiv cu schizofrenia), DSM IV-TR invocă un criteriu de excludere (*pattern*-ul de comportament nu trebuie să fi apărut exclusiv în cursul schizofreniei, al unei tulburări afective cu simptome psihotice ori al unei altei tulburări psihotice). Când un individ are o tulburare psihotică pe axa I (de ex. schizofrenie) care a fost precedată de o TP, aceasta din urmă trebuie, de asemenea, să fie înregistrată pe axa II, urmată de menţiunea „premorbidă" în paranteză.

Clinicianul trebuie să fie atent la diagnosticarea TP în cursul unui episod al unei tulburări afective ori al unei tulburări anxioase, pentru că aceste tulburări pot avea pe secţiune transversală elemente care mimează tulburările de personalitate (labilitatea, impulsivitatea, raptusurile anxioase/depresive/maniacale, hiperexpresivitatea emoţională) şi pot face şi mai dificil de evaluat retrospectiv *pattern*-urile de funcţionare pe termen lung ale individului. Când modificările de personalitate apar şi persistă după ce un individ a fost expus la un stres extrem, trebuie luat în consideraţie şi diagnosticul de tulburare de stres posttraumatic. Acest din urmă diagnostic are chiar prioritate în circumstanţele enunţate, având în vedere că aşa-numitele „decompensări" din TP *apar spontan şi nu ca urmare a unui stres, dată fiind preemţiunea trăsăturilor patologice* („disarmonice") de personalitate.

Când o persoană are o tulburare legată de uzul de substanţe, precizează DSM IV-TR, este important să nu se pună diagnosticul de TP (ca un diagnostic dual) numai pe baza comportamentelor/simptomelor care sunt consecinţă ale intoxicaţiei sau abstinenţei de o substanţă (dezinhibiţia psiho-motorie, disforia, labilitatea afectivă), ori care sunt asociate cu activităţi în serviciul susţinerii unei dependenţe (de ex. comportamentul antisocial). Când modificările durabile de personalitate apar ca efecte fiziologice directe ale unei boli medicale generale (de ex. o tumoare cerebrală), trebuie să fie luat în consideraţie un diagnostic de modificare de personalitate datorată acelei suferinţe medicale generale.

TP trebuie să fie distinse de trăsăturile de personalitate care nu ating pragul pentru o TP definibilă după criterii specifice (personalităţile „accentuate" descrise de Leonhard, 1970). Trăsăturile de personalitate sunt diagnosticate ca TP, precizează DSM IV-TR, numai când sunt *inflexibile, dezadaptative şi persistente şi produc o deteriorare funcţională sau o detresă subiectivă semnificativă, consecutivă unei „decompensări" disarmonice, fenomen întâlnit în unele TP, în pofida caracterului lor* ego-*sintonic, care rămâne totuşi definitoriu.*

Definiţia DSM IV-TR a tulburării de personalitate este: „*pattern* constant de comportament şi experienţă subiectivă care deviază mult de la aşteptările obişnuite cultural ale individului, este cuprinzător şi inflexibil, debutează în copilărie sau la vârsta adultului tânăr, este stabil de-a lungul timpului şi conduce la disconfort subiectiv şi insuficienţă adaptativă".

Epidemiologie

Tyrer (2009) citează date din trei studii epidemiologice recente privitoare la prevalenţa TP în toate continentele: Europa de Vest (2,4%), Nigeria (2,7%), Regatul Unit (4,4%), Mexic (6,1%), Liban (6,2%), Columbia (7,9%), China (4,1%), SUA (7,6-14,4%). Diferenţele pot proveni din interpretarea criterială a unei faţade culturale a diferitelor TP, mai mult sau mai puţin manifestă, în măsura în care studiile au fost metodologic comparabile.

Într-un articol foarte recent, Paris (2010) reţine intervalul ***6-13% pentru prevalenţa* lifetime *a TP în populaţia generală***, îndeobşte recunoscut de diferiţi autori, comentând că acest interval larg depinde de limita considerată, în diferite studii, între trăsăturile de personalitate şi TP ca atare. Aceste procente de prevalenţă ar situa TP în acelaşi rang de importanţă cu depresia (15%) sau alcoolismul (6%), după prevalenţa acestora din *National Comorbidity Survey - R* (Kessler, 2004).

Prevalenţa printre pacienţii serviciilor psihiatrice ambulatorii este, după diferite studii, 30-50%, iar în unităţile cu paturi, probabil, cel puţin 50% din pacienţi au şi o comorbiditate din zona TP. Aceste cifre sunt, probabil, rezultatul unei supraestimări, de vreme ce, în studii în care pacienţii au fost evaluaţi cu instrumente structurate,

majoritatea diagnosticelor de TP nu s-au confirmat (Paris, 2010). Comorbidităţi cu TP întâlnim în tulburările anxioase, depresie, adicţii diverse şi alcoolism (probabil 34%). Printre pacienţii cu tentative repetate de suicid prevalenţa se situează între 48-65%. Nu există, în general, o preponderenţă a acestor tulburări legată de sex. Unele studii ar sugera o prevalenţă mai mare a TP la bărbaţi.

TP dependentă, *borderline*, evitantă şi obsesivo-compulsivă sunt mai frecvente, proporţional, în populaţiile de pacienţi din serviciile psihiatrice, decât sunt ele reprezentate în populaţia generală; situaţia este inversă în cazul TP schizoidă, antisocială, paranoidă, aceşti pacienţi apelând mai rar la serviciile de sănătate mintală.

Mai mult ca sigur, aşa cum susţin mulţi autori în ultima vreme, în următorii ani vom asista la schimbarea importantă a acestor cifre de prevalenţă, odată cu apariţia DSM V, în care taxonomia şi criteriile de diagnostic ale TP vor fi radical schimbate, ceea ce va duce la refacerea studiilor de prevalenţă a TP.

Etiologie

Etiologia este multifactorială.

- *Factorul genetic* este sugerat de concordanţa de câteva ori mai mare pentru TP printre gemenii monozigoţi, ca şi de similaritatea unor trăsături disarmonice de personalitate la monozigoţii crescuţi în familii separate, aşa cum a demonstrat un studiu de adopţie. Aceste trăsături s-au manifestat în evaluările cantitative (pe scale de evaluare) ale temperamentului şi personalităţii, în tendinţele de alegere a profesiunii şi de a-şi petrece timpul liber, precum şi în atitudinile sociale.
  - TPA s-a asociat în studiile genetice cu alcoolismul; ipoteza că bipolaritatea ar avea o componentă genetică comună cu TPB ar fi un alt argument pentru factorul genetic.
- *Ipoteza cognitiv-socială (teoria învăţării sociale/teoria învăţării socio-cognitive/ teoriile comportamental-cognitive).* Personalitatea ar fi suma comportamentelor şi reacţiilor emoţionale învăţate şi, care, datorită determinismului contextului în care au fost asimilate, poartă amprenta acestuia. Interrelaţiile dintre solicitările mediului social şi modalitatea de a procesa aceste influenţe, dar şi percepţia despre sine şi lumea înconjurătoare determină structurarea personalităţii (Bandura, 1986). Cognitiviştii descriu concepte operaţionale şi procese ale structurii personalităţii (scheme, scopuri, abilităţi, aşteptări, competenţe, auto-reglări) asupra cărora terapiile inspirate din aceste teorii acţionează (Beck, 2003; Linehan, 1993 ş.a.).

Adaptarea/ajustarea/compatibilitatea/potrivirea interparentală *(parental fit)* în ce priveşte creşterea şi educarea copiilor ar fi un alt mecanism de manifestare a acestei componente sociale şi cognitive. Aceasta se manifestă prin suprapunerea perfectă (prea perfectă!) a unui stil de creştere a unui copil peste personalitatea lui premorbidă. De exemplu: un copil anxios crescut de o mamă la fel de anxioasă e mai vulnerabil pentru a face o tulburare de personalitate decât acelaşi copil anxios

crescut de o mamă calmă/securizantă. Se vorbeşte, în acest sens, despre conceptul de *„goodness of fit"* (Stella Chess, Alexander Thomas). Culturile care încurajează agresivitatea pot să întărească tendinţele paranoiace sau antisociale favorizându-le exteriorizarea comportamentală şi structurarea personalităţii în sensul unei TPA.

- *Factorii hormonali* ar corela nivelurile crescute de testosteron şi 17-estradiol cu manifestările impulsive comportamentale, iar testul supresiei la dexametazonă este anormal în unele cazuri de TPB care asociază însă şi simptome depresive.
- *Ipoteza neurotransmiţătorilor monoaminici* se bazează pe următoarele constatări:
  - Diminuarea nivelului acidului 5-hidroxiindolaccetic (5-NIAA), metabolit al serotoninei la pacienţii impulsivi, agresivi şi la suicidari.
  - Fluoxetina schimbă în mod notabil personalitatea unora din pacienţii cărora le este administrată (diminuarea sensibilităţii la rejecţie, augmentarea asertivităţii, ameliorarea stimei de sine şi a capacităţii de a tolera stresul).
  - Normalizarea nivelurilor reduse de serotonină reduce gradul de depresie, impulsivitate, ruminaţiile depresive şi accentuează senzaţia de bine şi de satisfacţie cotidiană.
  - Nivelurile scăzute de MAO s-au corelat mai mult cu comportamentele pro-sociale decât nivelurile crescute de MAO. Totuşi unii indivizi cu tulburare schizotipală au nivele scăzute de MAO plachetară.
- *Ipotezele psihodinamice* au parcurs două etape istorice:
  - ipoteza clasică a conflictului şi defenselor, derivată din modelul freudian topografic (conştient, pre-conştient, subconştient) şi structural *(id, ego, superego)*. TP ar fi o tulburare de caracter dezvoltată prin compromisuri dezadaptative succesive şi inconştiente între dorinţele aflate în conflict cu anxietatea şi standardele morale. TP ar fi deci un caracter nevrotic structurat ca o armură constrângătoare dezvoltată („cronicizată") în copilărie, în condiţii în care conflictul depăşeşte capacitatea (rezilienţa, în termeni actuali) individului de a metaboliza aceste conflicte. Unele TP din clasificarea DSM IV TR se pot regăsi în această formulare a ipotezei psiho-dinamice clasice (TPD, TPOC, TPH, respectiv în fixaţiile orale, anale, falice). Dacă nevroza este rezultatul conflictului actual („nevroza actuală"), recent, TP ar fi rezultatul unui conflict însumat, cronic, ceea ce l-a făcut pe Binder (1943) să afirme, paradoxal, ca „nu poţi fi psihopat dacă nu eşti nevrotic"!
  - ipotezele psiho-dinamice actuale depăşesc un punct de vedere strict psihanalitic clasic. Ele au în vedere psihologia *ego*-ului, a relaţiilor obiectuale, psihologia *self*-ului, teoriile relaţionale care postulează structurarea perturbată a personalităţii ca urmare a distorsionării experienţelor precoce de ataşament, cu interacţiuni multiple şi diferenţiate ulterioare în cristalizarea ego-ului, implicând un *defect fundamental* al

acestuia (Balint, 1969), cu formarea unui *fals-self* (Winnicott), mască a adevăratului self, care încearcă să anticipeze aşteptările celorlalţi pentru a menţine relaţia cu ei, pe care o vede permanent ameninţată. Această abordare ar explica TPB, TPS, TPN.

• *Factorii psihanalitici* ar fi implicaţi în constituirea stilului defensiv personal („armura caracterială" – W. Reich, 1948) în scopul autoprotejării indivizilor de anxietatea relaţională şi propriile impulsuri interne inacceptabile super-ego-ului. În TP defensele sunt perturbate idiosincratic, ceea ce ar duce la creşterea anxietăţii în fundalul "armurii caracteriale" protectoare. Redăm mai jos lista mecanismelor defensive şi modul lor de implicare prezumtivă în organizarea disarmonică a comportamentului diferitelor forme de tulburare a personalităţii:

1. *Proiecţia* constă în percepţia impulsurilor şi sentimentelor inacceptabile şi reacţia faţă de acestea prin transferarea, atribuirea altora. Se întâlneşte în tulburarea paranoidă de personalitate (în trecut denumită „personalitate paranoiacă").
2. *Regresia* constă în tentativa de întoarcere la stadiile anterioare, precoce chiar, ale dezvoltării ego-ului, pentru a evita tensiunile, conflictele, inconvenientele nivelului actual, real de dezvoltare. Apare în tulburarea histrionică.
3. *Scindarea (splitting)* constă în separarea exclusivă a obiectelor investiţiei afective în „bune" şi „rele" şi schimbarea lor rapidă. Ca urmare pacientul cu tulburare *borderline* investeşte total într-o pesoană pe care o va dezinvesti rapid şi la fel de total la un moment dat.
4. *Fantazarea* implică o abstragere din realitate şi din relaţionarea intimă cu alţii a pacienţilor schizoizi şi crearea compensatorie a unei realităţi şi relaţii interpersonale imaginare. În acest fel ei evită conflictul interrelaţionării, pe care nu o pot susţine afectiv şi obţin o gratificare „delegată".
5. *Disocierea* constă în înlocuirea temporară a unor stări afective neplăcute sau chiar a propriei identităţi cu altele, mai plăcute şi suportabile. Apare la histrionici.
6. *Intelectualizarea* înlocuieşte exprimarea afectelor cu utilizarea excesivă a proceselor intelectuale, a preocupărilor pentru abstracţiuni. Apare în tulburarea schizoidă şi la obsesionali.
7. *Izolarea* separă procesele intelectuale, faptele reale de conotaţiile lor afective. Apare la obsesionali.
8. *Represiunea* păstrează sentimentele, ideile inacceptabile, nedorite, în afara câmpului conştienţei. Apare la histrionici.
9. *Trecerea la act (acting-out)* scurtcircuitează dorinţele şi conflictele în acţiuni directe, vizibile, pentru a evita prelucrarea lor conştientă. Apare la personalitatea antisocială şi histrionică.
10. *Identificarea proiectivă* proprie evacuează imaginile neconvenabile despre sine pe care pacientul nu vrea să le interiorizeze, pe ceilalţi, care devin în schimb „răi". Apare în tulburarea *borderline*.

• *Ipoteza psihobiologică* (Cloninger, 1986) oferă o perspectivă multifactorială, integrată într-un model al dezvoltării personalităţii (implicit şi a tulburărilor de personalitate). Dezvoltată de-a lungul anilor, ca urmare şi a propriilor cercetări care au dus la elaborarea TCI *(Temperament and Character Inventory)* şi a propriei sale tipologii comportamentale, această ipoteză integrează premisele genetice, neurofiziologice, teoriile învăţării şi empiric-fenomenologice care „interacţionează într-un mod non-linear pentru a produce diferenţe fenotipice în stilurile cognitive şi trăsăturile comportamentului" (Cloninger, 2009; p. 2232).

TCI evaluează şapte dimensiuni ale trăsăturilor de personalitate: patru dintre ele definesc temperamentele posibile:

- căutarea noului *(novelty seeking)* (*NS*)
- evitarea consecinţelor negative *(harm avoidance)* (*HA*)
- dependenţa de recompensă *(reward dependence)* (*RD*)
- stăruinţa/îndârjirea *(persistence)* (*PS*)

Alte trei trăsături definesc caracterele posibile:

- sinceritatea cu sine *(self-directedness)* (*SD*)
- capacitatea de a coopera *(cooperativeness)* (*CO*)
- capacitatea de auto-depăşire *(self-transcendence)* (*ST*)

Pentru a fi cuantificate, TCI operează cu un număr variabil de subscale etalonate pentru fiecare dintre aceste şapte trăsături, care totalizează un chestionar de 240 de itemi, formataţi în 5 niveluri Likert, cu răspunsuri adevărat / fals.

Studii pe subiecţi internaţi şi ambulatori, cu/fără TP, tulburări de dipoziţie, anxietate au confirmat capacitatea TCI de predicţie a subiecţilor cu TP. La toate subtipurile DSM de TP s-au constatat scoruri scăzute în ceea ce priveşte trăsăturile de caracter, ceea ce atestă slaba sa dezvoltare. În special *sinceritatea cu sine* şi *capacitatea de cooperare* au discriminat TP în loturile cercetate de Cloninger, confirmând indirect alte seturi, clasice, de criterii clinice, rezultate din simpla observaţie clinică (Cleckley – 1944; K. Schneider – 1937, 1950 ş.a.) care descriau psihopatul ca egoist, intolerant, lipsit de principii morale (anetopatul descris de Pritchard, 1945), oportunist, indiferent faţă de alţii. Aceste trăsături de personalitate, cuantificabile şi standardizate, conferă o mai mare obiectivare diagnosticului de TP şi au marea calitate de a înlocui nişte etichete, cu puternice conotaţii stigmatizante, care au constituit, în mare parte, criteriile subtipurilor de TP în toate clasificările de până acum. Capacitatea de autodepăşire (care poate traduce atât psihoticismul, cât şi creativitatea, în funcţie de combinaţiile cu scoruri mari ale altor trăsături) a corelat cu TPP, TPST, TPB, TPN ş.a.m.d. Cloninger afirmă că reuşeşte să „reconcilieze" abordarea dimensională cu cea categorială. Dimensiunile date de combinaţiile celor şapte trăsături de caracter şi temperament ar descrie variaţiile diferitelor comportamente, fiecare dintre ele constituind un tip categorial, definit însă de aceste combinaţii, dar fără scoruri-limită pentru niciuna dintre ele. Criteriile DSM/ICD, în definitiv nişte descrieri şi asocieri de comportamente, simptome, elemente de stil de viaţă, adjective şi etichete, ar fi înlocuite cu *pattern*-uri de combinaţii ale celor şapte trăsături, ceea ce ar creşte validitatea internă şi specificitatea fiecărui subtip de TP.

Această dihotomie clasică, perfecţionată de-a lungul timpului, de la Eysenck la Cloninger, Milon ş.a., prin cuantificarea diferitelor trăsături de temperament, caracter şi personalitate şi mulţumitoare pentru necesităţile clinicii este privită cu reticenţă de către adepţii psihiatriei biologice, pentru care absenţa unor studii genetice care să confirme substratul lor biologic, sau specificitatea unor sisteme receptoriale centrale le plasează în sfera unor ipoteze pur empirice. De altfel, însuşi Cloninger, care postulase cu ani în urmă corelaţii ale temperamentelor cu câte un sistem receptorial specific (respectiv, *NS* cu cel dopaminic, *HA* cu cel serotoninc, *RD* cu cel noradrenergic) pare să fi renunţat să o mai susţină. În ciuda simplităţii, ipoteza părea seducătoare datorită corelării acţiunii unor clase de psihotrope în unele forme de TP în care aceste temperamente ar fi predominante: antipsihoticele în *NS behavior* (în TPP, TPA) şi ISRS în *HA* (în TPE, TPB), pentru a da câteva exemple. Dar în absenţa unor studii relevante, totul se reduce la speculaţii.

Problema taxonomiei tulburărilor de personalitate. Clasificarea modernă a tulburărilor de personalitate stabileşte 3 clustere (D.S.M. IV-TR): *cluster-ul A* (tulburările paranoidă, schizoidă, schizotipală, adică **bizarii excentrici**), *cluster-ul B* (antisocială, *borderline*, histrionică, narcisistă, adică **impulsivii rătăcitori**), *cluster-ul C* (evitantă, dependentă, obsesivo-compulsivă, pasiv-agresivă, adică **anxioşii fricoşi**).

Clusterul A poate fi caracterizat prin următorii factori generali: indiferenţă socială, suspiciozitate, excentricitate, slabă capacitate de a stabili relaţii sociale, cu distorsiuni ale gândirii, cognitive şi perceptuale.

Clusterul B prin instabilitate, labilitate afectivă cu viraje impulsive de investiţie afectivă, căutarea atenţiei celorlalţi, dar ignorarea intereselor lor şi manipularea celorlalţi, egocentrism.

Clusterul C, inhibiţie, submisiune, perfecţionism, aprehensiuni. Prototipul *cluster-ului* A este TPST, care poate fi descrisă ca o tulburare cu simptome pozitive şi negative abortate, subclinice, al *cluster-ului* B TPB înrudită cu tulburarea bipolară, al *cluster-ului* C TPE, înrudită cu anxietatea (fobia) socială.

Cluster-ul A cuprinde forme pseudo-psihotice, cu simptome de spectru schizofren, ceea ce face ca antipsihoticele să fie principala indicaţie terapeutică psihofarmacologică.

Cluster-ul B cuprinde formele de TP dominate de simptome emoţionale, afective din sfera patologiei afective de pe axa I. Medicaţia cea mai adecvată acestor forme sunt antidepresivele şi timostabilizatoarele. Acestea din urmă sunt însă adeseori prescrise în toate formele de TP, instabilitatea/labilitatea afectivă/impulsivitatea fiind o constantă simptomatologică în unele TP sau în stările lor de decompensare.

Cluster-ul C cuprinde formele de TP corelate cu patologia anxioasă, prescripţia farmacologică fiind întrucâtva asemănătoare acesteia.

Criteriile de diagnostic stipulate în DSM-III (Spitzer, 1980) s-au dovedit insuficiente de-a lungul timpului, faţă de complexitatea tabloului clinic al TP, cu excepţia TP antisocială, care, datorită implicaţiilor forensice, a fost mai convingător definibilă

comportamental, ca devianţă cu evident potenţial de delincvenţă şi a fost mai riguros definită criterial în ediţiile următoare ale DSM. Un studiu mai recent (Ottosson, 2002) găseşte însă cel mai puţin concordantă criterial TPA din DSM-IV cu echivalentul ei din ICD 10, tulburarea dissocială. Acelaşi studiu constată o scăzută concordanţă diagnostică în general între tipologia TP din DSM-IV vs ICD 10. Plasarea pe o axă specială a TP, în DSM III şi ediţiile următoare, a indus şi o distincţie dihotomică mai mult sau mai puţin artificială, care exprimă, pe de o parte, natura diferită a conceptului de TP vs o boală (tulburare psihică) sau alta, dar şi probabilitatea că reprezintă obiective terapeutice, prognostice, evolutive diferite. Lucru nu tocmai fals, pentru că TP precedă/influenţează multe tulburări de axă I.

Înainte de DSM-III psihiatrii utilizau formule care trimiteau la o axă II subînţeleasă: „abuzuri alcoolice pe fondul unei personalităţi disarmonice de tip ..." etc., iar conceptul de „personalitate premorbidă" este şi astăzi avut în vedere pentru stabilirea tratamentului/prognosticului. În termenii clasificării de tip DSM vorbim de comorbidităţi multiaxiale, în cei ai ICD, de comorbidităţi pur şi simplu. S-a vorbit şi de conceptul de „tulburare de spectru" (obsesional, schizofren, depresiv) care ar cuprinde variate intensităţi psihopatologice, inclusiv TP şi care porneşte de la ideea unui „continuum" care începe în zona unor trăsături normale de personalitate, pentru a se sfârşi în tulburările de intensitate psihotică. Unele forme de TP ar putea fi incluse în aceste spectre psihopatologice (TPST în spectrul schizofreniei, cum este de fapt considerată, TPOC în cel obsesivo-compulsiv, TPE situată pe un continuum cu fobia socială, distimia ca tulburare depresivă de personalitate), dar nu există, cu excepţia TPST, dovezi ale preeminenţei lor premorbide cu tulburările majore respective. Totuşi aceste similitudini de spectru psihopatologic constituie sugestii, probate de unele studii, cum vom vedea în continuare, pentru orientarea tratamentului psihofarmacologic şi alegerea unei clase sau alteia de psihotrope în tratamentul decompensărilor tulburărilor de personalitate.

Înainte de a descrie fiecare dintre tipurile clinice ale tulburărilor de personalitate DSM-IV TR stabileşte **criteriile generale** ale acestora. Diagnosticul unei TP ar fi facilitat de acest prim pas, diagnosticul de clasă psihopatologică. Argumentul rezidă în dificultatea de a stabili, cu acurateţe, în practica clinică, diagnosticul tipologic al acestor tulburări.

Criterii generale DSM IV-TR ale TP.

A. Un *pattern* durabil de experienţă interioară şi de comportament care deviază considerabil de la cerinţele culturii individului. Acest *pattern* se manifestă în două (sau mai multe) dintre următoarele domenii:

- cunoaştere (adică modurile de a se percepe şi interpreta pe sine, alte persoane şi evenimente);
- afectivitate (adică gama, intensitatea, labilitatea şi adecvarea răspunsului emoţional);
- funcţionare interpersonală;
- controlul impulsului.

B. *Pattern*-ul durabil este inflexibil şi general în raport cu o gamă largă de situaţii personale şi sociale.

C. *Pattern*-ul durabil duce la o detresă sau deteriorare semnificativă clinic în domeniul social, profesional ori în alte domenii importante de funcţionare.

D. *Pattern*-ul este stabil şi de lungă durată, iar debutul său poate fi trasat retrospectiv cel puţin până în adolescenţă sau la începutul perioadei adulte.

E. *Pattern*-ul durabil nu este explicat mai bine ca manifestare sau consecinţă a unei alte tulburări mentale.

F. *Pattern*-ul durabil nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (de ex. drog de abuz, un medicament) sau ale unei condiţii medicale generale.

Mai multe studii au demonstrat, după introducerea ultimei ediţii a DSM, că cel mai frecvent diagnostic în practica clinică este cel de *tulburare nespecificată*, ceea ce semnifică lipsa validităţii interne a tipurilor de TP. Într-adevăr, aşa cum au demonstrat studiile, frecvent este necesară, pentru a descrie complet un pacient, diagnosticarea a două sau trei forme clinice, uneori chiar din *clustere* diferite, fiind vorba despre o comorbiditate „pe orizontală" sau „pe verticală" în cadrul unuia sau a două *clustere*. Alte deficienţe ale clasificării tipologice a TP sunt: absenţa delimitării de funcţionarea psihologică normală (confuzia cu normalitatea), suprapunerea unor criterii de la mai multe forme, omiterea unor caracteristici definitorii ale personalităţii subiectului, datorită absenţei lor de pe lista criteriilor uneia sau alteia dintre tipurile de TP. Soluţia constatată în practica clinică a fost de a diagnostica o formă „mixtă"/„polimorfă" sau nespecificată, ceea ce înseamnă, de fapt, inconsistenţa şi lipsa de operaţionalitate a tipologiei actuale.

Grupul de lucru pentru TP care proiectează ediţia viitoare, a cincea, a DSM anticipează soluţionarea acestei situaţii prin combinarea unor criterii tipologice cu altele, dimensionale, sau utilizarea unor modele alternative dimensionale ale TP (*FFM-five-factor model,* McCrae, Costa, 1990; *TCI – Temperament and Character Inventory,* Cloninger, 2000; *MPQ – Multidimensional Personality Questionnaire;* Tellegen, Waller, 1987 ş.a.). În locul criteriilor actuale, un conglomerat descriptiv de simptome, comportamente, conduite sociale/antisociale, unele chiar cu conotaţii valorice, normative, ca în cazul *cluster-ului* B (ceea ce înseamnă o regresiune către primele formulări kraepeliniene), se propune o descriere a personalităţii subiectului prin câteva dimensiuni de personalitate. Unele dintre acestea sunt: **neuroticism** (sau afectivitate negativă), **extraversie** (emoţionalitate pozitivă), **conştiinciozitate, antagonism, deschidere** (neconvenţionalitate) ş.a. Fiecare dintre aceste dimensiuni poate fi descrisă prin factori subsidiari sau faţete, combinate diferit de la individ la individ, care pot fi cuantificate sau ierarhizate printr-un sistem de praguri de intensitate. Dimensionalizate sau nu, TP ar trebui trecute pe axa I (pentru că sunt totuşi tulburări psihice!), axa II fiind utilizată pentru evaluarea dimensională a personalităţii (şi care să argumenteze, din această perspectivă, TP respectivă de pe

axa I) – cel puţin aceasta este opinia unora dintre cei angajaţi în dezbaterea legată de statutul taxonomic viitor al TP (Livesley, 1994; Wakefield, 2006).

Grupul de Lucru pentru DSM V recomandă o definiţie revizuită a TP şi un nou set de criterii generale de diagnostic. TP reprezintă, după definiţia provizorie propusă, eşecul în dezvoltarea propriei identităţi şi a capacităţii de funcţionare interpersonală, care sunt adaptative în contextul normelor şi expectaţiilor culturale ale individului.

A. Eşecul adaptativ se manifestă într-unul sau în ambele dintre următoarele domenii:
   1. **Afectarea sentimentului de identitate a Sinelui** evidenţiată de unul sau mai multe dintre următoarele:
      a) **Integrarea identităţii.** Sentimentul Sinelui sau al identităţii slab integrat (ex.: sentiment limitat al unităţii şi continuităţii personale; experienţe de schimbare a stării Sinelui; convingerea că Sinele prezentat celor din jur este o faţadă);
      b) **Integritatea ideii de Sine.** Sentimentul Sinelui sau al identităţii sărăcite şi slab diferenţiate (ex.: dificultăţi în identificarea şi descrierea însuşirilor Sinelui; sentimentul de gol lăuntric; limitele interpersonale imprecis delimitate; modificări ale Sinelui în funcţie de contextul social);
      c) **Sinceritatea cu sine-însuşi** scăzută (ex.: imposibilitatea de a stabili şi a atinge scopuri personale satisfăcătoare şi profitabile; lipsa direcţiei, sensului şi scopului în viaţă);
   2. **Eşecul în dezvoltarea unei funcţionări interpersonale eficiente** manifestat prin una sau mai multe dintre următoarele:
      a) **Empatia.** Afectarea capacităţii de a empatiza şi reflecta (ex.: consideră că este dificil să înţeleagă stările mintale ale altora);
      b) **Intimitatea.** Afectarea capacităţii de a avea relaţii apropiate (ex.: incapacitatea de a stabili şi menţine apropierea şi intimitatea; incapacitatea de a funcţiona ca o persoană de ataşament eficientă; *incapacitatea de a stabili şi menţine relaţii de prietenie*);
      c) **Cooperarea.** Eşec în dezvoltarea capacităţii de comportament prosocial (ex.: eşec în dezvoltarea capacităţii de comportament social moral tipic; lipsa altruismului);
      d) **Complexitate şi integrarea reprezentărilor altora.** Reprezentări ale altor persoane slab integrate (ex.: formează imagini disparate şi slab asociate cu persoanele semnificative pentru ei).

B. Eşecul adaptativ este asociat cu niveluri extreme ale uneia sau mai multor trăsături de personalitate.

C. Eşecul adaptativ este relativ stabil de-a lungul timpului şi constant pe parcursul situaţiilor, cu debut ce poate fi localizat retrospectiv cel puţin în adolescenţă.

D. Eşecul adaptativ nu este explicat în exclusivitate de manifestările sau consecinţele altei tulburări mintale.
E. Eşecul adaptativ nu se datorează în exclusivitate efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (de ex. un drog de abuz sau un medicament) sau ale unei condiţii medicale generale (de ex. un traumatism cerebral sever).

Pericolul unei dimensionalizări excesive a taxonomiei TP este psihiatrizarea posibilă a multor comportamente considerate normale în prezent sau a unor trăsături de personalitate (perfecţionismul, rigiditatea obsesionalilor, pesimismul etc.) care pot deveni disconfortabile/dezadaptative în anumite situaţii. Perspectiva conform căreia orice variantă maladaptativă a trăsăturilor de personalitate să fie considerată TP şi diagnosticat ca atare ar putea duce la un exces de psihiatrizare a unor comportamente incidental dezadaptative. Perspectiva autorilor clasici ai domeniului care susţineau, ca un criteriu discriminativ între TP şi comportamentul normal, tendinţa autonomă, indiferentă de condiţiile nevaforabile de mediu, de decompensare / de apariţia a dificultăţilor de adaptare a psihopaţilor, ca urmare a disarmoniei intrinseci a personalităţii, nu ar trebui dată uitării. DSM IV-TR, prin specificarea debutului TP în adolescenţă sau devreme, la vârsta adultă, subînţelege, de fapt şi acest criteriu definitoriu.

Sursa acestor descrieri dimensionale ar fi empirismul dedus din limbajul comun, acceptat ca un depozit sedimentar al observaţiei seculare, într-o cultură sau alta (Widiger, 2008). Prin studii riguroase de etalonare a acestor termeni, deveniţi astfel veritabile concepte descriptive, s-ar obţine o validitate internă mult mai mare a tipurilor de TP. Unii autori propun modelul exclusiv dimensional, alţii înlocuirea criteriilor tipurilor de TP cu aceste descrieri dimensionale, care ar constitui un set de criterii mai omogene. Mai rămâne ca această schimbare să fie dovedită sub raportul utilităţii clinice, adică să răspundă variatelor necesităţi ale unui sistem psihiatric de clasificare (First, 2004; Ruth, Widiger, 2009) şi să fie acceptată de clinicieni. Odată cu apariţia estimată a DSM V, în 2013, vom vedea rezultatul acestor dezbateri incitante.

Tratament

Tratamentul TP este grevat de prezumţia de netratabilitate, promovată de medici, inclusiv de psihiatri. În prezent se consideră că, deşi personalitatea se structurează în cursul dezvoltării psiho-sociale a individului, ea rămâne o structură dinamică, aşa cum a definit-o de la bun început Allport. Ea poate suferi modulări funcţionale, în sfera adaptării la solicitări externe, ca răspuns la influenţa unor factori terapeutici, de natură farmacologică/psiho-socială sau combinaţi. O meta-analiză a unor studii longitudinale, care a examinat mii de corelaţii test-retest a unor trăsături de personalitate, a arătat creşterea stabilităţii acestor trăsături odată cu vârsta (0,31 la copii, 0,54 la vârsta colegiului, 0,64 la 30 de ani, un platou în jurul valorii 0,74 la

50-70 de ani), temperamentul dovedindu-se, aparent paradoxal, mai puţin stabil decât trăsăturile personalităţii adulte. Aceasta arată caracterul dinamic al personalităţii, cu tendinţa de stabilizare odată cu înaintarea în vârstă. În clinică se constată această tendinţă şi la unii pacienţi cu TP, la care comportamentul dezadaptativ se diminuează odată cu trecerera anilor.

Alţi autori cred însă că stabilitatea în timp ar fi mai mică la cei cu TP (Skodol, 2005), ceea ce ar face această categorie de pacienţi mai accesibilă la tratament decât se crede în mod curent. O piedică în calea intervenţiilor terapeutice ar fi fuziunea cu imaginea de sine a unor comportamente/trăsături de personalitate, care ar genera rezistenţa la schimbare a persoanei purtătoare a unei TP (Milon, 1996). Cred că această observaţie este confirmată de realitatea clinică şi explică sursa ataşamentului persoanei cu TP de propria persoană, egofilia sa şi incapacitatea de a învăţa din propriile greşeli (criteriu important pentru Cleckley, 1941, 1982).

Schimbări în funcţionarea socială, relaţională, profesională, chiar individuală sunt posibile dacă se urmează o strategie adecvată individului şi problemelor sale clinice, care să combine cât mai multe tipuri de abordări terapeutice. Din acest punct de vedere, TP antisocială şi *borderline* par să fi fost cel mai bine studiate din perspectiva rezultatelor intervenţiilor terapeutice.

Tratamentul psihofarmacologic al TP nu este specific unui tip de personalitate, cât unor simptome considerate definitorii *cluster-ului* corespunzător sau/şi simptomelor care sunt prezente în prim-planul decompensării respective. În plus, aşa cum am arătat, în clinică ne întâlnim cu asocieri de TP, uneori din *clustere* diferite sau comorbidităţi de TP cu tulburări corespondente de axă I, ceea ce ne îndreptăţeşte să vorbim de asocieri subsindromale, uneori dintre cele mai diverse: instabilitate afectivă/impulsivitate + agresivitate (comorbiditate TPB + TPA), anxietate/fobii + compulsiuni/obsesii/anxietate (comorbiditate TPE + TPOC + TOC) etc. Putem vorbi despre o specificitate şi sincronizare a unor subsindroame din varii registre nosologice sau asocieri diverse (spectrul schizofreniei cu cel afectiv/anxios etc.) ceea ce va necesita combinaţii de substanţe psihotrope dintre cele mai diverse. Şi în acest mod fragmentat, nu tocmai unitar de a alege medicaţiile, se reflectă realitatea dimensională a diverselor registre psihopatologice în care este împărţită psihopatologia în clasificările actuale.

Farmacoterapia. Neurolepticele tipice (NL) au beneficiat, de-a lungul timpului, de cele mai numeroase studii în TP, în special în fomele schizotipală şi *borderline*. Concluzia generală este că NL au un spectru larg pentru simptomele din TP, putând fi utilizate ca primă alegere pentru simptomele perceptual-cognitive (ideile de referinţă declanşate de stres, idei tranzitorii paranoide, iluzii), afective, comportamentale, impulsive. Haloperidolul (doza medie 3 mg ± 0,8 mg/zi), Clorpromazina (110 mg/zi), Flupentixolul (3 mg/zi), Trifluoperazina (7,8 mg/zi) au avut efect de reducere a anxietăţii, derealizării, ideilor de referinţă, dispoziţiei depresive, suspiciozităţii, impulsivităţii, ostilităţii şi altor simptome din TP schizotipală şi TPB. Dozele trebuie să fie mai mici (circa o pătrime) decât cele administrate în psihoze sau în alte tulburări de axa I.

Continuarea pe termen lung cu NL înrăutăţeşte însă simptomele (cele depresive mai ales). Un studiu pe TPB cu recurenţe parasuicidare cu Flupentixol injectabil *dépôt*, 20 mg/săptămână a diminuat de-a lungul a 6 luni de urmărire comportamentul suicidar.

Antipsihoticele atipice sunt utilizate în doze mai mici decât în psihoze. Clozapina (doză medie 253,3 mg, SD 167,7 mg) a ameliorat semnificativ statistic (dar modest) simptomele pozitive şi negative psihotice şi funcţionarea socială la pacienţi psihotici pe axa I şi cu TPB care fuseseră refractari la alte antipsihotice. Clozapina este recomandată la cei cu TPB cu comportament auto-agresiv repetitiv şi grav. Risperidona (2 mg/zi) a ameliorat simptomele pozitive şi negative la TP schizotipală după 3 săptămâni şi a menţinut ameliorarea timp de 9 săptămâni, iar în doză medie de 3,27 mg/zi a ameliorat suspiciunea, agresivitatea, ostilitatea, simptomele depresive şi funcţionarea globală la pacienţi cu TPB; într-un trial de 8 săptămâni Olanzapina (9 mg/zi) a ameliorat psihoticismul, impulsivitatea, dispoziţia depresivă, scala GAS pe un studiu de 26 săptămâni. Alt studiu extins pe 6 luni a ameliorat, cu doza de 5,33 mg/zi de Olanzapină anxietatea, ostilitatea, impulsivitatea, psihoticismul, ideile de referinţă, disocierea, scorul GAF la pacienţi cu TPB.

Anxietatea critică, intensă, psihotic-*like* răspunde la antipsihotice atipice slab D_2 blocante (quetiapină, 100-300 mg/zi) în doze mici şi pe durate scurte (2-4 săptămâni).

Antidepresivele. Mulţi autori recomandă ISRS ca primă alegere în tratare dezechilibrelor afective, labilităţii afective şi impulsiv-agresive din TP. Alţii acordă, mai recent, această poziţie timostabilizatoarelor.

Se pare că nu există o corespondenţă de responsivitate între simptomele afective de axă I şi II la antidepresive. Spre deosebire de antipsihotice, antidepresivele sunt de regulă benefice în TP în doze supradepresive. Fluoxetina (până la 80 mg/zi), Sertralina (200 mg/zi), Venlafaxina (până la 400 mg/zi !!) au avut efect în dispoziţia depresivă, agresivitate, iritabilitate, auto-mutilarea din TPB după 8-12 săptămâni de tratament. Ameliorarea impulsivităţii apare prima (după o săptămână) şi dispare la fel de repede, odată cu oprirea tratamentului, părând a fi independentă de efectul antidepresiv şi antianxios, indiferent de coexistenţa sau nu a comorbidităţii cu depresia majoră. Lipsa de răspuns la un antidepresiv nu trebuie generalizată la toate antidepresivele, inclusiv din aceeaşi clasă (ISRS). Creşterea dozelor şi prelungirea suficientă a duratei tratamentului poate converti nonresponderii în responderi. Chiar dacă, datorită procentului mare de comorbidităţi depresive şi anxioase, aprecierea eficienţei terapeutice a antidepresivelor în TP este mai dificilă, mai multe studii sugerează că trăsăturile pur psihopatice (agresivitatea, iritabilitatea, impulsivitatea, labilitatea) răspund independent de sindromul depresiv/anxios. Studii deschise/placebo/dublu-orb controlate sugerează însă destul de convingător eficienţa ISRS, Venlafaxinei (şi a altor antidepresive duale) în TP. De menţionat că în doze mici (registrul până la 150 mg!) Venlafaxina are un profil ISRS-*like*, ceea ce poate face util în TP şi dozajul din registrul uzual posologic al acestui antidepresiv (75-225 mg/zi).

Amitriptilina (149 mg/zi) a fost utilă, dar nu la psihopaţii cu trăsături schizotipale /paranoide/paranoiace. O dovadă în plus a acestui spectru de acţiune a fost un studiu cu Amoxapina (antidepresiv triciclic cu proprietăţi similare antipsihoticelor) care a fost activ la pacienţi cu TPB cu/fără comorbidităţi schizotipale, la cei cu această comorbiditate fiind cel mai activ. Alte studii au demonstrat lipsa de efect semnificativ a Mianserinei şi imipraminei, astfel încât, dacă ţinem cont şi de riscul de a oferi un instrument în plus (letalitatea triciclicelor luate în doză suicidară) unor pacienţi cu risc suicidar *per se*, cum sunt pacienţii cu TPB, nu există nici un motiv pentru a păstra triciclicele pe lista medicaţiilor pentru pacienţii cu TP. La peste jumătate dintre cei cu comorbiditate depresivă atipică triciclicele le înrăutăţesc de fapt starea afectivă. Imipramina poate creşte impulsivitatea, instabilitatea la pacienţii cu TPB, TPN, TPD, TPH, la care oricum există risc suicidar! Comorbiditatea depresivă atipică răspunde, conform unui studiu, pe lângă ISRS şi la Aripiprazol în doze mici.

Timostabilizatoarele. Carbonatul de litiu, Fenitoina, Lamotrigin, Topiramat, Carbamazepin au fost introduse în tratamentul TP pornind de la nevoia de a reduce discontrolul impulsiv, sindrom important în disfuncţia relaţională a psihopaţilor (mai ales din *cluster-ul* A şi B). Componenta intermitent-explozivă, nu neapărat asociată cu TP, a generat studii cu Carbamazepină care au confirmat efectul asupra izbucnirilor de furie (*rage-outburst*). Unele au fost efectuate pe populaţie penitenciară, unde TPA este majoritară. Ipoteza asimilării impulsivităţii episodice şi explozive cu mecanismele de tip epileptic a fost confirmată parţial şi empiric, cel puţin în mediul corecţional, unde Fenitoina s-a dovedit utilă, în doze de 300 mg/zi, la subiecţi antisociali, fără patologie de axă I. Studii succesive, desfăşurate în ultimele două decenii, pledează pentru utilizarea timostabilizatoarelor pentru impulsivitate, instabilitatea afectivă, agresivitate şi discontrolul comportamental din TPA, TPB. Au fost utilizate Carbamazepina (doze medii de 820 mg), sărurile acidului valproic (850 mg, SD 249 mg), carbonat de litiu (985 mg). Instabilitatea emoţională răspunde la carbonat de litiu (la cei la care predomină tendinţele euforice) sau Lamotrigin (când predomină depresia) sau ambele, când sunt prezente ambele stări.

În comorbiditatea anxioasă cu componentă cognitivă (problematizarea excesivă a aprehensiunilor), medicaţiile GABA-ergice sunt cele mai eficiente (BDZ, Valproat, Lamotrigin). Anxietatea somatizată răspunde bine la ISRS, ISSN (Venlafaxina, Duloxetina) şi Buspironă. Unele cazuri de depresie cu componentă somatică răspund la triciclice (dar regula generală, de a le evita, rămâne valabilă!) şi betablocante.

Anxioliticele. Clonazepamul în doze terapeutice obişnuite este util şi practic este alegerea preferenţială în ce priveşte clasa BDZ, în simptomele de tip impulsiv, cu dezinhibiţie agresivă, şi în anxietatea din TP de *cluster* C. BDZ cu semiviaţă scurtă/ intermediară au risc crescut adictiv la pacienţii cu TP. Alprazolamul poate fi indicat cu parcimonie, la pacienţi cu anxietate (atent selectaţi din punctul de vedere al riscului adictiv şi al istoricului de *rage-out-bursts*) în cadrul TPB. Studiile pentru

această clasă de psihotrope sunt aproape inexistente pentru pacienţii cu TP. Un studiu cu Alprazolam (4,7 mg/zi) pe paciente cu TPB a produs discontrol comportamental, auto-mutilare, în locul anxiolizei scontate, necesitând chiar oprirea tratamentului în unele cazuri, datorită dezinhibiţiei intense provocate.

În concluzie, efectul medicaţiei psihofarmacologice în TP este puţin demonstrat, în ciuda prescripţiilor frecvente (Binks, 2006). Ea rămâne utilă în stabilizarea pe durată scurtă a psihopatologiei, dar niciodată nu o remite în profunzimea sa, cele mai responsive fiind simptomele legate de instabilitatea afectivă şi impulsivitate (Paris, 2008).

Antagoniştii opiacei. Naltrexona s-a dovedit eficientă în simptomele impulsive, disociative şi *flash-back*-uri din TPB, pe un lot mic de femei, după modelul preluat din tulburarea de joc patologic sau alcoolism, dar în doze mari (100 – 400 mg / zi), timp de cel puţin două săptămâni.

Evoluţia TP şi efectul intervenţiilor terapeutice. Studii anterioare erei criteriilor DSM, referitoare la TPB şi TPA susţin stabilitatea acestor tulburări, disfuncţia TPB, de exemplu, fiind comparabilă cu cea din schizofrenie, în primii cinci ani de la debutul acesteia (Carpenter, Gunderson, 1977). Opiniile par să se fi schimbat în ultimii ani. Studii de *follow-up* pe durate scurte (6-24 luni) găsesc o stabilitate scăzută spre medie, iar altele găsesc, în general, coeficienţi scăzuţi de stabilitate (rată de stabilitate de cca 50%) la doi ani de *follow-up*. Alte studii relativizează oarecum aceste constatări, găsind totuşi o modestă stabilitate la scorurile dimensionale ale TP, la adolescenţi sau la cei cu TPST. Loturile mici ale acestor studii şi dificultatea de a izola subiecţi cu doar o TP le limitează relevanţa.

Intervenţiile terapeutice combinate sunt necesare şi eficiente în situaţiile de decompensare a TP şi pot ameliora capacitatea de adaptare a persoanelor cu TP pe termen mediu, dar necesită mobilizarea unor resurse multiple, rareori disponibile şi extrem de costisitoare, cvasiinexistente în ţara noastră în momentul de faţă.

CLUSTER-UL A

Tulburarea paranoidă de personalitate (TPP)

Se caracterizează pe neîncrederea şi suspiciozitatea faţă de ceilalţi, până la a considera că aceştia sunt răuvoitori, vor să-i prejudicieze, să profite de ei. Acestea se manifestă în variate circumstanţe şi contexte. Au tendinţa de a interpreta acţiunile oamenilor ca deliberat ameninţătoare. Se îndoiesc de loialitatea persoanelor apropiate şi a prietenilor şi ca urmare evită treptat intimitatea şi ajung să se izoleze. Sunt resentimentari, ranchiunoşi faţă de jigniri, insulte reale sau imaginare, se simt uşor atacaţi, trataţi cu lipsă de respect şi reacţionează în consecinţă rapid, cu furie sau

printr-o acţiune răzbunătoare – până la a pune la cale răzbunări „exemplare". Sunt suspicioşi, geloşi fără motiv pe partenerul marital sau sexual. Ezită să facă confidenţe altora datorită temerii nejustificate că informaţia va fi utilizată impotriva sa. Păstrează pizma, invidia, nu uită uşor insultele, tratarea cu lipsă de consideraţie – este plin de resentimente. Se consideră obiectivi, raţionali, justiţiari. Persoanele din anturaj îi consideră lipsiţi de flexibilitate emoţională şi de resurse afective, rigizi, excesiv de vigilenţi. Când sunt jigniţi, devin excesiv de ostili, pot avea chiar scurte episoade psihotice, gândire referenţială (ca un stadiu prevalent al delirului de relaţie) care pot necesita tratament psihiatric în urgenţă şi internare în secţia de psihiatrie. La examenul clinic vedem un ins care nu se poate relaxa, tensionat muscular, lipsit de umor, hiperserios, care caută în situaţie şi context probe în sprijinul bănuielilor. Deşi premisele sunt false, raţionamentele sale sunt corecte şi bine-direcţionate. Exprimă gânduri care atestă clar proiecţia, ideile de prejudiciu şi idei ocazionale de referinţă.

Epidemiologie

Prevalenţa în populaţia generală este de 0,5-2,5‰. Incidenţa este mai crescută în familiile celor cu schizofrenie şi tulburare delirantă de tip paranoic. Tulburarea predomină la bărbaţi, în grupurile minoritare, printre emigranţi şi la cei cu defecte fizice (mai ales surzi).

Evoluţie. Prognostic

Nu există studii sistematice de urmărire pe termen lung. Se consideră că la unii subiecţi tulburarea durează toată viaţa, la alţii, pe măsura ce stresul scade şi ei se maturizează, trăsăturile paranoide fac loc, dacă vorbim în termeni psihanalitici, formaţiunii reacţionale (pudoarea ce se opune tendinţelor exhibiţioniste, deci atitudinii psihologice de sens opus unei dorinţe refulate şi constituită ca reacţie contra acesteia).

În termeni psihodinamici economici, formaţiunea reacţională este o contrainvestire a unui element conştient, de forţă egală şi de direcţie opusă investirii inconştiente. Ele pot fi foarte localizate şi se manifestă printr-un comportament aparte sau sunt generalizate până la a constitui trăsături de caracter mai mult sau mai puţin integrate ansamblului personalităţii. Din punct de vedere clinic, formaţiunile reacţionale capătă valoare simptomatică, în aspectele lor rigide, forţate, compulsive, prin eşecurile lor accidentale, prin faptul că duc uneori direct la un rezultat opus celui conştient avut în vedere. Alteori împing individul spre acţiuni şi preocupări inedite, care să demonstreze moralitatea sa înaltă sau caracterul său altruist. Toată viaţa însă aceşti inşi au probleme în relaţiile interpersonale şi de menţinere a unei legături sentimentale autentice.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial se face cu tulburarea delirantă (denumită în vechile clasificări paranoia) şi schizofrenia paranoidă, ambele fiind stări psihotice, cu pierderea criticii şi conştiinţei bolii şi a capacităţii de testare a realităţii (conservată în tulburarea paranoidă de personalitate). Alte tulburări de care trebuie diferenţiată sunt tulburarea schizoidă şi evitantă de personalitate, în care nu sunt prezente atât de pregnant trăsăturile de aspect interpretativ paranoiac din tulburarea paranoidă.

Tratament

Tratamentul se adresează stărilor acute de decompensare (anxioasă, depresivă, disforică), stărilor de ostilitate şi furie, când antidepresivele sau benzodiazepinele sunt indicate în doze mici şi pe durate scurte. Nu există aproape deloc studii care să confirme o abordare sau alta psihofarmacologică, tratamentul antipsihotic neavând rezultatele pe care le-am putea presupune după modelul efectului simptomatic al tratamentului antipsihotic. Vom obţine doar suspiciuni suplimentare de control/complicitate cu cei suspectaţi sau efecte secundare care vor eroda relaţia terapeutică, oricum dificilă. Decompensările sunt provocate de răsunetul afectiv al prelucrărilor paranoide pe care aceşti pacienţi le prezintă în contextul trăsăturilor specifice de personalitate. Relaţia terapeutică trebuie să evite atitudinile defensive în prezenţa tendinţelor de suspiciozitate care pot apărea din partea pacientului şi în relaţia terapeutică; psihiatrul va fi sincer, direct, neechivoc, non-paternalist, va evita orice confruntare.

Tulburarea schizoidă de personalitate (TPS)

Se caracterizează prin excentricitatea comportamentului dominat de retractilitate, detaşare şi indiferenţă faţă de realităţile înconjurătoare. Nu doresc şi nu iniţiază relaţii şi legături emoţionale nici chiar cu membrii familiei proprii. În situaţii sociale sunt retraşi, evită de obicei contactul vizual şi conversaţiile spontane (resimt disconfort în a se angaja într-o acţiune comună cu altul sau alţii pentru că sunt foarte introvertiţi, arată o inabilitate de-a lungul întregii existenţe de a se înfuria şi a-şi exprima nemulţumirea în mod direct). Sunt demne de notat afectul redus şi politeţea lor manieristă. Pentru o persoană din afară apar izolaţi, excentrici, singuratici. Neglijează aparenţa exterioară, poartă de obicei îmbrăcăminte mai mult sau mai puţin demodată, au preferinţe pentru *hobby*-uri singuratice (jocuri pe computer, pescuit) şi pentru ocupaţii care nu îi implică în relaţiile cu publicul (paznici, meteorologi, astronomi, matematicieni, filozofi), în care de altfel pot excela şi realiza performanţe de excepţie. Pot fi foarte ataşaţi de animale. Se implică deseori în mişcări sau acţiuni voluntare legate de promovarea sănătăţii sau păcii etc., devin vegetarieni, se

angrenează în mişcări filosofice sau de asanare a răului social îndeosebi dacă acestea nu necesită o implicare în interrelaţii personale. La examenul clinic dau impresia de: răceală, rezervă şi lipsă de implicare în evenimente cotidiene sau care îi privesc pe alţii, distanţi, calmi şi tăcuţi, nesociabili, izolaţi. Au o bogată viaţă interioară, cu fantazări inclusiv pe teme sexuale, deseori în compensaţie pentru redusa activitate sexuală.

Epidemiologie

Prevalenţa este de 1% în populaţia generală sau mai puţin, fiind de două ori mai frecventă la bărbaţi. Incidenţa este mai crescută în familiile subiecţilor care au tulburarea şi probabil printre cei cu ocupaţii solitare sau preponderent nocturne. Înainte de apariţia DSM III, multe cazuri de TP evitantă sau schizotipală primeau probabil acest diagnostic.

Evoluţie

Evoluţia este continuă, de-a lungul existenţei, uneori fiind previzibilă chiar din copilărie. Funcţionarea profesională este deseori bună, fără incidente dacă profesia este adecvată tipologiei personalităţii. Se pare că unii pacienţi pot dezvolta stări psihotice cu timpul sau chiar schizofrenie.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial presupune schizofrenia (faţă de care are capacitatea de testare a realităţii), TPP, TPOC şi TPE faţă de care prezintă izolare socială mai vizibilă. Chiar dacă se pot izola, obsesivo-compulsivii şi evitanţii trăiesc ego-distonic această infirmitate, pe când schizoidul o preferă pentru că se potriveşte lipsei sale de resurse afectiv-emoţionale. Faţă de tulburarea schizoidă, tulburarea schizotipală prezintă în plus ciudăţenii mult mai stringente şi decompensări micropsihotice.

Tratament

Tratamentul nu este solicitat de pacient, care este ego-sintonic (ca orice psihopat). Răceala sa afectivă nu trebuie confundată cu depresia. Poate coexista cu o comorbiditate (abuz de substanţă, tulburarea sexuală) pentru care subiectul poate solicita tratament. O problemă este relaţionarea cu acesta. Beck (1990) recomandă o abordare *bussiness-like*. Angajarea emoţională, disconfortantă pentru pacient, nu îşi are locul aici. Nu apar de obicei motive pentru a iniţia o farmacoterapie, iar psihoterapia individuală, mai rar de grup, poate să-i ajute, dacă o solicită, în ameliorarea capacităţii de relaţionare socială. Nu trebuie prezumat că aceşti pacienţi sunt şi timizi,

retraşi, în pofida aparenţelor, pentru că au, mai curând, potenţial antisocial. Terapiile suportive, jocul de rol îi poate stimula în iniţierea unor relaţii interpersonale, pe care de multe ori le doresc, deşi le este greu să le realizeze.

Tulburarea schizotipală de personalitate (TPST)

Se caracterizează prin excentricităţi comportamentale evidente. Indivizii cu această tulburare au credinţe particulare (clarviziuni, telepatie, gândire magică) într-un grad care depăşeşte anumite obiceiuri şi norme acceptate de cultură/subcultura unei populaţii sau a unui grup, „al şaselea simţ" (ca de ex. credinţa în farmece întâlnită în anumite zone rurale sau la anumiţi indivizi credincioşi, superstiţii etc.). Vine în contradicţie cu normele sociale în general acceptate de mediul în care trăieşte. Convingeri ciudate, gândire magică (cred în miracole, vrăji, spirite, simboluri), se pot crede înzestraţi cu puteri speciale, paranormale (capacitatea de a comunica prin gânduri, de a avea clarviziuni, premoniţii) ceea ce îi face să participe la practici, se apără de sentimentul că e obiectul preocupării speciale a celorlalţi (interpretează tot ce fac ceilalţi ca fiind referitor la ei „în sens rău"). Excentricităţile se manifestă în modul straniu şi inadecvat de a se îmbrăca, în vorbirea care este vagă, digresivă, abstractă, cu stereotipii, metafore, detalii excesive, fac dificilă comunicarea cu alţii şi în mod caricatural, poate culmina cu solilocviul în public. Au capacităţi scăzute pentru legături apropiate, au relaţii interpersonale deficitare, un deficit de adaptare socială cu disconfort afectiv acut. De altfel, ei preferă să se izoleze datorită inadecvării lor sociale pe care o percep ei singuri. Pot avea idei de referinţă, iluzii sau halucinaţii corporale, fenomene de derealizare, depersonalizare, ajungând chiar la episoade de tip paranoiac, cu păstrarea capacităţii de testare a realităţii şi cu absenţa tulburărilor formale de gândire (care apar în schizofrenie). Aceste trăiri de referinţă nu sunt delirante, dar indivizii pot face decompensări psihotice în perioade de stres maxim.

Epidemiologie

Prevalenţa în populaţia generală, de 3%, este probabil mai frecventă la bărbaţi şi printre rudele de sex masculin ale celor care au tulburarea.

Evoluţie

Începe la adultul tânăr, se „toceşte" relativ după 40 de ani. Unii pacienţi pot avea un statut social şi marital acceptabil, în timp ce alţii, datorită decompensărilor psihotice şi percepţiei sociale dezavantajoase nu reuşesc (şi nici nu încearcă să îl realizeze) acest lucru. Circa 10% fac tentative de suicid sau chiar reuşesc să se sinucidă.

Diagnostic diferenţial

Tulburarea schizoidă şi paranoidă sunt foarte asemănătoare, dar sunt mai puţin frapante în ceea ce priveşte excentricitatea comportamentală, iar TPB – mai puţin excentrică, de asemenea – manifestă tulburări mult mai evidente în sfera activităţii (instabilitate, impulsivitate, afecte intense). Diferenţierea de schizofrenie trebuie făcută, mai ales în cursul decompensărilor psihotice, când nu există destructurare masivă a gândirii şi se păstrează într-o măsură, capacitatea de testare a realităţii. În sfârşit, tulburarea evitantă de personalitate ar sugera tulburarea schizotipală, dar nu manifestă excentricităţile de comportament şi de gândire ale acesteia din urmă.

Tratament

Tratamentul farmacologic este necesar în timpul decompensărilor micropsihotice, iar pentru cei care acceptă tratamentul psihoterapeutic (metode suportive, de grup) acesta poate ameliora abilităţile de contacte sociale.

CLUSTER-UL B

Tulburarea antisocială de personalitate (TPA)

Se caracterizează prin acte antisociale şi ilegale repetate care se anunţă sau chiar apar înaintea vârstei de 15 ani. Acestea sunt însoţite de absenţa remuşcărilor şi prin caracterul lor lipsit de moralitate. Totuşi, nu trebuie confundată net cu criminalitatea. Incapacitatea de a se conforma normelor sociale presupune o existenţă frecvent presărată cu acte de înşelătorie, minciuni, şmecherii, în scopul obţinerii de avantaje personale, sau comise numai din plăcere; nu au un proiect de viitor, trăiesc la voia întâmplării şi a propriei plăceri de moment, uneori în promiscuitate, alcoolul şi drogurile fiind asociate de regulă acestui tip de existenţă. Îşi schimbă frecvent locul de muncă, întrucât nu respectă condiţiile contractuale, regulamentele, obligaţiile financiare. Actele agresive sunt regula în existenţa lor, ca şi ignorarea nesăbuită a drepturilor altora şi a propriilor obligaţii, deşi par de încredere, sunt manipulativi. Diagnosticul se pune dacă individul are cel puţin 18 ani, dacă există dovezi ale debutului înaintea vârstei de 15 ani (chiul repetat de la şcoală, exmatriculări, chinuirea animalelor domestice etc., implicarea în viol sau forţarea de a avea raport sexual; distrugerea deliberată a bunurilor altuia, vătămarea corporală a altuia, furturi

cu/fără confruntarea cu victima – inclusiv falsificarea de bani, tâlhărie, extorcare) şi dacă se exclude debutul unei schizofrenii sau unui episod maniacal. Sunt incapabili să înveţe din propriile greşeli şi, de altfel, refuză să accepte acest lucru, fiind nepăsători faţă de propria lor siguranţă, pentru a nu mai vorbi de a altora (ex. conducând maşina beat, depăşind periculos viteza în repetate rânduri). Are o totală lipsă de respect faţă de adevăr, minţind mereu, foloseşte nume de împrumut sau manipulează pe alţii în scopul intereselor sale personale. Nu a avut niciodată o relaţie monogamă totală mai mult de un an.

Epidemiologie

Prevalenţa personalităţii antisociale este de 3% pentru bărbaţi şi de sub 1% pentru femei. Este mai frecventă în zonele urbane sărace şi constituie 60-75% din populaţia penitenciară. Apare de cinci ori mai frecvent în rudele de gradul I ale bărbaţilor care au tulburarea. În alte familii s-a constatat incidenţa crescută a tulburării antisociale, tulburării de somatizare şi alcoolismului.

Complicaţii

Disforie, stări de tensiune, toleranţă scăzută la plictiseală/inactivitate, dispoziţie depresivă, moarte prematură.

Comorbidităţi

Tulburare de control al impulsurilor, abuz, dependenţă de substanţe, joc patologic, depresie majoră, tulburări anxioase/de somatizare; TP narcisică, TPB histrionică.

Etiologie

Factorii organici par să aibă o anumită preponderenţă:

– microlezarea sau disfuncţia de lob frontal ar asocia impulsivitatea din comportamentul tulburării antisociale;

– violenţa s-ar asocia şi cu leziuni temporale sau amigdaliene, toate leziunile putând fi câştigate (perinatal, traumatisme craniene, encefalite).

Alţi factori implicaţi ar fi sancţiunile parentale (abuzul parental) severe aplicate arbitrar şi repetat sau abandonul parental.

Evoluţie

Evoluţia se poate ameliora după 30 de ani, când pacienţii încep să înţeleagă că au prea mult de pierdut în faţa unei societăţi care nu le tolerează comportamentul. Alte posibilităţi evolutive sunt complicarea cu adicţie la droguri, alcoolismul, răniri grave în cursul altercaţiilor violente, chiar decesul, sau suicidul şi cariera criminală.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu: comportamentul antisocial ca atare, în cadrul căruia lipseşte extinderea acestor acte de-a lungul întregii existenţe, actul antisocial apărând izolat, chiar dacă reiterativ; faţă de TPB se deosebeşte prin absenţa comportamentului parasuicidar sau suicidar al acesteia şi a modalităţii de contact afectiv cu ceilalţi (foarte „cald", dar ambivalent), urmată adesea de trăirea senzaţiei de gol şi auto-dispreţ; faţă de TP narcisică se deosebeşte prin această crasă lipsă de respect pentru lege şi responsabilitate; faţă de stările psihotice, prin absenţa motivaţiei delirante a actelor antisociale (care pot apărea, fără să fie regulă şi în acestea); mania din boala bipolară manifestă, eventual, acte antisociale doar pe perioada stării psihotice şi este urmată de regretul faţă de actul comis odată cu remisiunea stării psihotice. Sunt unele argumente care atestă coexistenţa comorbidităţii afective (maniacale) la unii pacienţi cu TPA; abuzul de substanţe psiho-active este aproape regulă la personalităţile antisociale aşa că diferenţierea poate fi dificilă. De obicei, actele criminale apar strict legate de consumul de droguri la cei dependenţi de substanţe psihoactive – tulburarea hiperkinetică şi cu deficit de atenţie, ca şi tulburarea de conduită ar fi factori predispozanţi.

Tratament

Tratamentul poate deveni util în mediile restrictive, ca de exemplu penitenciarul. Pentru impulsivitate se recomandă anticonvulsivantele, stabilizatoarele dispoziţiei (sărurile de litiu, anticonvulsivantele) sau beta-blocantele.

Tulburarea de personalitate *borderline* (TPB)

Se caracterizează prin instabilitate afectivă şi schimbarea bruscă a echilibrului emoţional (impulsivitate, crize de furie), tulburări de identitate (plictiseală cronică, senzaţie de „gol"), comportament recurent suicidal/parasuicidal, idealizarea primitivă sau identificarea proiectivă, *„splitting"* (clivaj) ca mecanisme defensive care perturbă controlul afectiv şi stabilirea/stabilitatea relaţiilor cu ceilalţi. Din perspectiva dimensio-

nală actuală a descrierii personalităţii, trăsătura dimensională dominantă a TPB, din care descurg celelalte simptome, pare să fie instabilitatea afectivă (denumită de unii autori şi dereglare emoţională). În prezent sunt discuţii care pun sub semnul întrebării apartenenţa nosologică a tulburării: este o TP sau o tulburare afectivă? Faptul că debutează precoce (în adolescenţă, după unii chiar mai devreme), că durează decade şi afectează sferele afectivă, comportamentală, cognitivă, relaţională ar fi argumente ale apartenenţei TP. Pe de altă parte, caracterul ego-distonic al simptomelor, foarte intense (disforia, impulsivitatea, suicidalitatea, posibilitatea de a dezvolta scurte episoade micropsihotice, depresive), TP fiind, de regulă ego-sintone, faptul că solicită singuri ajutorul medical, chiar internarea, ar pleda împotriva apartenenţei la axa II, favorizând plasarea pe axa I.

Epidemiologie

Prevalenţa este de 2-3% din populaţia generală, cu o rată femei/bărbaţi de 2:1. Printre pacienţii psihiatrici, ambulatori (10%) sau internaţi (20%) constituie cea mai des întâlnită tulburare de personalitate. Tulburarea este mai frecventă la mamele pacienţilor care au tulburarea, iar în familiile pacienţilor *borderline* s-a constatat o proporţie crescută de tulburări depresive a tulburării datorate abuzului de o substanţă psihoactivă. 90% dintre pacienţii *borderline* au o comorbiditate psihiatrică, 40% au două comorbidităţi psihiatrice, 30-60% dintre cei cu orice TP au şi o comorbiditate cu TPB.

Diagnostic pozitiv

Instabilitatea relaţiilor datorită incapacităţii de a menţine un raport afectiv constant constituie simptomul central care determină particularităţile existenţei individului *borderline*: *„acting-out"* periodic, cu trăiri intense de furie şi anxietate, consecinţă a „speranţelor" negratificate, a aşteptărilor mereu înşelate de ceilalţi, a trăirilor de abandon care pot lua forma clinică a unei stări reactive psihotice (microepisoade psihotice – simptomele lor psihotice sunt mai totdeauna trecătoare, circumscrise sau îndoielnice) sau a unei stări disociative. Pacienţii *borderline* par a fi totdeauna în stare de criză. Comportamentul pacientului *borderline* este foarte impredictibil: acte autodistructive repetate, ca de ex. secţionarea venelor pentru a smulge compasiunea/ajutorul celorlalţi, pentru a-şi exprima furia sau pentru a stupefia, impresiona, paraliza pe ei înşişi printr-un afect excesiv. Se plâng de lipsa unui sens real al propriei identităţi, de sentimente cronice de plictiseală/goliciune sufletească (difuziunea identităţii). Prezintă impulsivitate în cel puţin două domenii care pot deveni autoprejudiciante cum ar fi: cheltuirea banilor, sexul, uzul de substanţe, furtul din magazine, abuzul de băutură şi mâncare. *Pattern*-ul de relaţii interpersonale se caracterizează prin instabilitate şi prin alternarea între extreme (iniţial relaţiile sunt suprainvestite

fantasmatic, sunt intens emoţionale, datorită supraidealizării, după care sunt dez-investite brutal, prin devalorizarea în confruntare cu realitatea).

Instabilitate emoţional-dispoziţională poate dura ore, cel mult câteva zile. Poate fi precedată de furie nejustificată şi intensă sau de pierderea controlului până chiar la provocarea de conflicte fizice repetitive.

Tulburările marcate şi persistente de identitate se manifestă prin nesiguranţa în cel puţin două din următoarele: autoimagine, orientare sexuală, alegerea carierei/ proiectelor pe termen lung, tipul de prieteni doriţi, valori preferate. Pacientul este tensionat de eforturile frenetice, violente, disperate de a evita abandonul real/imaginar.

A mai fost denumită „schizofrenie ambulatorie", personalitate *„as if"* (Hellen Deutsch), sindrom de personalitate nevrotică, personalitate instabilă emoţional, caracter psihotic.

Etiologie

Printre posibilii factori predispozanţi (sau poate chiar etiologici) s-a citat microorganicitatea cerebrală constând în leziuni cerebrale perinatale, traumatisme cranio-cerebrale şi infecţii (encefalite). Istoricul de abuz fizic şi sexual (acesta din urmă mai puţin implicat decât se invocă în general, aşa cum sugerează o meta-analiză a Andreei Fossatti), abandonul afectiv parental sau, dimpotrivă, supraprotecţia, pierderea parentală precoce, separaţia sunt prezente de regulă. Un model trilateral recent susţine combinaţia traumă în copilărie + vulnerabilitate genetică (în domeniul emoţional) + succesiune de evenimente *trigger*. Agregarea familială este dovedită: apare de cinci ori mai frecvent printre rudele probanzilor decât în populaţia generală. Prezenţa TPB creşte riscul familial pentru TPA, abuzul de substanţe, tulburările de dispoziţie.

Evoluţie

Evoluţia este variabilă, putându-se complica cu suicid sau auto-mutilare (în perioadele de criză generate de impasul în funcţionarea mecanismelor defensive şi de eşecul manevrelor manipulative ale celor apropiaţi), promiscuitatea relaţiilor sexuale, dependenţa de substanţe psiho-active, depresia cu tulburări somatoforme, chiar stări psihotice deosebite de tip paranoid.

Complicaţii

Simptome psihotic-*like* după stres (halucinaţii, distorsiuni de imagine corporală, halucinaţii hipnagogice, idei de referinţă), comportament auto-mutilant, tentative suicid, suicid realizat.

Comorbidităţi

Abuz, dependenţă de substanţe, bulimie, depresie majoră, TSPT, ADHD, comorbiditate cu numeroase alte TP. 73% dintre cei cu TPB au avut comportamente violente într-un *follow-up* de un an, autorii constatând o frecventă asociere cu TPAS, dar şi cu alte forme de TP.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial cu celelalte tulburări de personalitate şi cu tulburările psihotice este pe cât de important, pe atât de dificil.

Faţă de tulburarea schizotipală şi de cea paranoidă se deosebeşte prin absenţa excentricităţilor de comportament, de gândire şi a gândirii referenţiale sau a suspiciozităţii caracteristică tulburării paranoide. Tulburarea histrionică, narcisică şi dependentă nu manifestă comportament suicidar sau parasuicidar (auto-mutilări, tentative nereuşite manipulative de suicid), iar identitatea personalităţilor este mai stabilă ca şi capacitatea de a menţine relaţiile interpersonale.

Faţă de tulburarea bipolară, distimie, depresia majoră, ciclotimie, cu care poate coexista, TPB se deosebeşte prin absenţa criteriilor episoadelor expansive, chiar dacă se poate complica în cursul evoluţiei cu perioade depresive reactive, iar oscilaţiile depresive din *borderline* nu au caracterul mai amplu, regulat şi chiar periodic din tulburarea afectivă. Tulburările din aşa-numitul spectru clinic bipolar, în special tulburarea bipolară II 1, descrise de Akiskal, pot primi uneori în clinică şi eticheta de *borderline* sau de personalitate instabilă, rătăcitoare (*erratic* în engleză, aşa cum este denumit şi *cluster*-ul B din DSM IV TR).

Faţă de stările psihotice, chiar în timpul microepisoadelor psihotice din cadrul tulburării *borderline* de personalitate nu dispare capacitatea critică de testare a realităţii.

Tratamentul se adresează diferitelor complicaţii psihiatrice (antidepresive, antipsihotice, stabilizatoare ale dispoziţiei) şi este eficient pe termen scurt. Psihotropele nu s-au dovedit în general eficiente pe termen lung, efectele lor adverse spunându-şi cuvântul, de cele mai multe ori, înainte ca efectul terapeutic să fie notabil. Totuşi unele medicaţii (Aripiprazolul, Olanzapina, sărurile acidului valproic) pot contribui la stabilizarea impulsivităţii, labilităţii, iritabilităţii, agresivităţii/autoagresivităţii, tulburărilor intermitente de aspect perceptual. Dacă ISRS erau considerate ca I linie de tratament psihofarmacologic (Ghid APA, 2001) în TPB, o meta-analiză recentă sugerează că timostabilizatoarele (Lamotrigin, Topiramat, Carbamazepina) ocupă acest loc, cel puţin pentru efectul lor benefic asupra furiei/agresivităţii/irascibilităţii din TPB. Amplitudinea efectului terapeutic *(effect-size)* a fost de -1,75, considerată de autori suficient de semnificativă. Limitările studiilor analizate au ţinut de durata scurtă (6-10 săptămâni). Alte două studii meta-analizate au arătat un efect

redus, dar prezent al acidului valproic. Antipsihoticele au avut efect mediu asupra furiei/agresivităţii, cel mai notabil fiind Aripiprazolul, care şi-a menţinut efectul 18 luni de *follow-up*. Olanzapina a avut, de asemenea, efect timp de 12-24 de săptămâni, iar neurolepticele tipice numai 5-6 săptămâni. Depresia a răspuns mai bine la timostabilizatoare, iar ISRS în combinaţie cu terapia dialectică în TPB. Faptul că în mai multe linii simptomatice timostabilizatoarele s-au dovedit eficace ar putea confirma opiniile celor (Gunderson, 2006; Akiskal, 2004) care susţin că TPB este, în unele cazuri, o variantă de tulburare bipolară.

Psihoterapia (cognitiv-comportamentală, suportivă, psihanalitică) se confruntă cu dificultăţile de contratransfer generat de structura labilă a personalităţii pacientului. Pacientul *borderline* tolerează greu psihoterapia (inclusiv CBT) pentru că îi solicită o schimbare inacceptabilă, generatoare de noi aprehensiuni, care îi contrariază defensele îndelung exersate. Mai mult, el percepe această imixtiune în propria intimitate, ca pe un demers critic, de nerecunoaştere de către ceilalţi a suferinţelor sale interioare. Pentru el, psihoterapia, în loc să îi vină în întâmpinare, vine să îi sublinieze, o dată în plus, în proprii săi ochi, insuficienţele sufleteşti. Consecinţa este o augmentare a prelucrărilor autocritice, extrem de disconfortantă, ceea ce îl va împinge spre *drop-out*. Cu toate acestea, pacienţii cu TPB sunt mari consumatori de servicii medicale şi de resurse. Ei solicită mai ales servicii ambulatorii, găsindu-şi în tratament, în perioadele de decompensare, un refugiu pentru desele lor trăiri de eşec (relaţional, afectiv, emoţional). Terapeuţii dezvoltă reacţii contratransferenţiale faţă de aceşti bolnavi, ceea ce necesită o experienţă şi maturitate afectivă (şi din partea terapeutului) considerabile, pentru a rezista tentaţiei de a rupe relaţia terapeutică şi a stabili o relaţie de încredere cu pacientul. Terapia trebuie administrată într-o echipă structurată special pentru această formă de TP, în care intervenţia suportivă combinată cu terapia de grup poate consolida experienţa subiectivă de stabilizare şi încredere a pacientului. Unii autori recomandă 18 luni de terapie psihanalitică în condiţii de spitalizare parţială, urmată/asociată cu terapii psiho-dinamice ambulatorii, ceea ce necesită programe specializate, costisitoare, foarte dificil de realizat în practică. Pot fi utilizate şi alte formule combinate de psihoterapii individuale şi grupuri terapeutice.

Terapia dialectică comportamentală, introdusă cu 15 ani în urmă, combină o săptămînă de tratament comportamental cu una de terapie de grup şi poate minimiza tendinţele autodistructive şi reduce necesitatea internărilor pentru decompensări. Este cea mai uzitată în prezent, fiind principala indicaţie în TPB. Componenta dialectică a metodei derivă din tehnicile budiste Zen de unde preia principiul depăşirii suferinţei prin acceptare. Conflictualitatea poate fi stinsă prin acceptarea adversităţilor ca inevitabile componente ale existenţei. Terapia dialectică poate reduce comportamentele auto-agresive şi suicidare, permite învăţarea abilităţilor de depăşire a dificultăţilor şi control emoţional. Tratamentul TPB este piatra de încercare a psihiatrului, atât în privinţa diagnosticului, cât şi în cea a tratamentului. Psihoterapia este singura abordare care poate oferi şansa unei stabilizări de durată a TPB. Indiferent

de şcoala de gândire căreia îi este tributar psihiatrul psihoterapeut, problematica complicată a oricărui client cu TPB solicită un adevărat ecumenism psihoterapic, care să permită adaptarea, din mers, a metodelor celor mai potrivite evoluţiei procesului psihoterapeutic, într-un moment, sau altul. Aceste exigenţe nu le poate îndeplini decât un psihiatru cu solidă experienţă clinică şi psihoterapeutică.

Tulburarea histrionică de personalitate (TPH)

Se caracterizează prin stilul comportamental excesiv preocupat de propria aparenţă, de atragerea atenţiei celorlalţi asupra propriei persoane, exagerat în exteriorizarea emoţiilor, cu toleranţă scăzută la frustrare şi izbucniri furioase consecutive.

Epidemiologie

Prevalenţa în populaţia generală este de 2-3%, mai mare la femei, pentru că ele primesc diagnosticul mai frecvent, în timp ce bărbaţii sunt probabil subdiagnosticaţi. 10-15% dintre pacienţii aflaţi în tratament în serviciile de psihiatrie ambulatorie sau cu paturi se constată că au şi această tulburare dacă sunt evaluaţi cu interviuri structurate. În unele studii s-au găsit comorbidităţi ale tulburării cu tulburarea de somatizare şi alcoolismul. Tulburarea este mai frecventă printre rudele de gradul I ale celor care au tulburarea.

Diagnostic pozitiv

Histrionicii se comportă şi vorbesc într-o manieră dramatică, teatrală, colorat, demonstrativ, preocupaţi vizibil de a impresiona pe cei din jur până la a deveni manierişti şi seducători. Preocuparea pentru aparenţa proprie este cel mai vizibil exprimată de stilul neobişnuit, provocator de a se îmbrăca, de a se farda (în cazul femeilor), de a aborda o coafură ieşită din comun etc. Discursul este excesiv de impresionist, lipsit de amănunte, preferând unei descrieri judicioase un adjectiv teribilist, hiperbolizant. Deşi aparenţa îi face atrăgători, chiar fermecători, un observator atent îi va califica drept inautentici, artificiali, inconsistenţi.

De altfel, sunt uşor sugestionabili şi uşor influenţaţi de circumstanţe sau de alte persoane. Persoana este extravertă, excitabilă, excesiv de emoţională. Tind să-şi exagereze sentimentele şi gândurile, prezentând orice eveniment din viaţa proprie ca mai important dacât este în realitate. Pe cât de dramatice sunt expresiile lor emoţionale, pe atât de inconstante, schimbătoare şi superficiale se dovedesc în cele din urmă. Au o incapacitate de a menţine o relaţie profundă, care să presupună un ataşament afectiv real şi autentic. Relaţiile lor emoţionale sunt superficiale, ei fiind orgolioşi, preocupaţi de sine, nestatornici şi schimbători. Dacă nu li se acordă atenţie,

vor plânge, vor fi indispuşi, vor acuza pe alţii. Comportamentul seductiv duce şi la erotizarea relaţiei terapeutice. Ei acţionează în sensul sexual mai mult pentru a se asigura ca sunt atractivi pentru celălalt sex, nevoia lor de a se autoconvinge de aceasta fiind practic fără de sfârşit. Ei pot fi disfuncţionali sexual: femeile anorgasmice, bărbaţii impotenţi.

Complicaţii

Tentativele suicidare repetate în context de şantaj pentru a obţine condiţii speciale de îngrijire, complicaţii maritale din cauza incapacităţii de gratificare şi de a păstra relaţii afective de lungă durată.

Comorbidităţi

Risc crescut pentru depresie majoră, tulburare de somatizare, tulburări conversive, alte TP (TPB, TPN, TPE).

TPA, TPN şi TPH au agregare familială, probabil într-un context genetic încă neprecizat şi coocurenţă în jurul impulsivităţii, agresivităţii şi dramatizării şi pot favoriza comportamente antisociale prin mecanisme relaţionale, interşanjabile într-o dinamică a potenţării reciproce: comportament manipulator (TPH), profitor – exploatativ (TPN), TPA (violenţă, violarea proprietăţii). TPH are tendinţă de transmitere familială.

Evoluţie

Evoluţia este variabilă, atenuându-se cu vârsta. Se poate complica cu tulburarea de somatizare, tulburarea disociativă, conversivă, de dinamică sexuală, tulburările de dispoziţie şi adicţia la substanţe. În situaţii critice de stres extrem se poate decompensa psihotic tranzitoriu.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu alte tulburări de personalitate: tulburarea *borderline* manifestă mai frecvent comportament suicidar, parasuicidar; tulburarea narcisică este preocupată mai constant şi convingător de reuşita propriei persoane decât de simpla ei aparenţă exterioară şi manifestă invidie faţă de reuşitele altora; personalitatea dependentă nu este teatrală, dramatică, impresionistă în comportament. Alte diagnostice diferenţiale trebuie făcute cu tulburarea de somatizare (în care predomină acuzele somatice) şi de conversiune (sunt prezente stigmatele somatice).

Tratament

Tratamentul este, în principal, psihoterapic (psihanaliză, terapie de grup), având ca obiectiv explicarea şi clarificarea emoţionalităţii. Tratamentul psihofarmacologic se poate adresa comorbidităţilor şi stărilor emoţionale/psihotice tranzitorii (doze mici de benzodiazepine, pe durate scurte şi/sau antipsihotice, timostabilizatoare).

Tulburarea narcisică de personalitate (TPN)

Diagnostic pozitiv

Se caracterizează printr-un *pattern* general şi total de preocupare faţă de sine. Narcisicii au un sentiment grandios al importanţei de sine şi, în consecinţă, cred că sunt predestinaţi să obţină totul de la ceilalţi şi când nu reuşesc, devin furioşi pe ceilalţi sau depresivi. Ei cred că şi cei cu care stabilesc o relaţie sunt dintre cei aleşi. Sunt ambiţioşi până la a ocoli regulile din dorinţa de a obţine ceea ce ei consideră că li se cuvine de drept, pot chiar să-i manipuleze şi exploateze pe alţii pentru a-şi atinge scopurile. Nu au empatie pentru ceilalţi, sunt aroganţi şi auto-suficienţi, dar în fapt senzitivi la ignorarea de către ceilalţi, care le pot răni astfel vanitatea până la a se decompensa reactiv şi chiar psihotic. 50-75% dintre cei care întrunesc criteriile pentru TPN sunt bărbaţi.

Epidemiologie

Prevalenţa sub 1% în populaţia generală; 2-15% în populaţia clinică. Sunt unele date despre *pattern*-ul familial care ar sugera risc familial la rudele celor cu TPN pentru învăţarea unui sens nerealist de grandiozitate. Cloninger (2009) susţine că multe dintre persoanele cu TPN sunt talentate, strălucitoare, foarte inteligente şi că aceste trăsături ar constitui nucleul în jurul căruia se dezvoltă perceţia proprie a excepţionalităţii lor.

Comorbidităţi, evoluţie

Evoluţia este cronică, tulburarea greu tratabilă. Se tratează comorbidităţile depresive (distimia, depresia majoră), dependenţa (în special de cocaină), reacţiile decompensate psihotic. Cu vârsta (după 40 de ani) intensitatea manifestărilor se atenuează odată cu diminuarea şanselor de a-şi gonfla domeniile de manifestare ale auto-stimei (carieră, virilitate, frumuseţe etc.). Pot deveni chiar dominaţi de pesimism. Se mai poate complica evolutiv prin apariţia tulburărilor somatoforme sau a adicţiilor. Pot suferi, de asemenea, crize severe ale „mijlocului vieţii" prin confruntarea uneori

deconcertantă cu realitatea mai mult sau mai puţin derizorie a propriei vieţi şi cariere. Cele mai frecvente comorbidităţi cu alte TP sunt: *borderline*, antisocială, histrionică, paranoidă.

Complicaţii

Dispoziţia depresivă, retragerea socială, distimia, depresia majoră ca forme de răspuns la criticile din anturaj, insuccese.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial se face cu alte tulburări de personalitate de cluster B:

- *borderline* (viaţă/comportament haotice, instabilitate afectiv-emoţională, instabilitatea imaginii de sine, elementele suicidare, parasuicidare, anxietate cronică), care poate coexista cu tulburarea narcisică;
- histrionică (este mai emoţional şi ceva mai intens relaţionat cu alţii, rareori manipulativ sau lipsit de scrupule ca narcisicul);
- antisocială, pentru că şi în această tulburare se întâlneşte componenta manipulativă a celorlalţi pentru a-şi atinge scopurile, dar pentru narcisic manipularea se face mai curând pentru putere decât pentru un beneficiu secundar. Tulburările de comportament din TPA sunt evitate de narcisic pentru că acestea nu sunt sursă de admiraţie socială;
- TPOC include inflexibilitatea, perfecţionismul.

Tratament

Tratamentul psihoterapeutic (psihanaliza, terapia orientată către insight) poate încerca o nivelare a emfazei narcisice. Pacienţii narcisici nu suportă tehnicile de grup. Comorbidităţile se tratează cu antidepresive, stabilizatoare ale dispoziţiei, antipsihotice (atunci când este cazul).

CLUSTER-UL C

Tulburarea de personalitate evitantă (TPE)

Se caracterizează prin disconfort excesiv sau frică de intimitate, ceea ce determină evitarea patologică a relaţiilor sociale ca mijloc de autoapărare (au o sensibilitate extremă la respingerea de către alţii, sunt uşor lezaţi de critică/dezaprobarea

altora). Nu au prieteni apropiaţi sau confidenţi (sau au doar unul) alţii decât rude de gradul 1. Pacienţii se tem să nu fie respinşi/umiliţi atunci când vor să iniţieze o relaţie. Nu stabilesc relaţii cu alţii dacă nu sunt siguri ca aceştia au o părere bună despre ei. Devin retraşi, deşi doresc implicarea socială, ceea ce generează anxietate. Datorită nivelului scăzut de auto-stimă pot dezvolta „complexe de inferioritate" şi într-un stadiu următor interpretări senzitive de relaţie (ceilalţi îl dispreţuiesc, râd de el etc.). Evită activităţile sociale/profesionale care implică relaţii interpersonale importante, refuză o promovare care le va augmenta exigenţele sociale. Reticenţi în situaţiile sociale datorate fricii de a spune ceva nepotrivit sau *foolish*. Sunt ambarasaţi, anxioşi, plâng, *blushing* în faţa altor oameni. Exagerează pericolele potenţiale, pot anula întâlniri cu un important impact social pentru că anticipează că vor fi depăşiţi, epuizaţi de efortul de a le face faţă.

Epidemiologie

Prevalenţa în populaţia generală este de 0,5-1%, după unii autori chiar mai mult; în populaţia de pacienţi ambulatori poate ajunge la 10%. Nu sunt date despre un *pattern* familial şi despre proporţia legată de sex.

Comorbidităţi

Fobie socială, depresie, alte TP (TP schizotipală, schizoidă, TPD, TPP, TPB).

Complicaţii

Fobia socială.

Etiologie

Factorii predispozanţi ar fi un defect fizic (handicap) instalat în copilărie sau apariţia tulburării încă din copilărie (timiditatea copilului şi adolescentului).

Evoluţie

Evoluţia poate coexista cu atingerea unor statute sociale normale în condiţiile în care pacientul întâlneşte un mediu tolerant. Poate evolua cu depresie, anxietate, distimie asociate, fobie socială.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial se face cu alte tulburări de personalitate şi fobia socială:

– în tulburarea schizoidă lipseşte dorinţa de implicare relaţională;

– în tulburarea dependentă apare teama de abandon şi tendinţa de a căuta, compensatoriu, relaţiile interpersonale;

– fobia socială se aseamănă până la identitate cu această tulburare, după unii autori, după alţii, fobia socială ar fi mult mai specifică, organizându-se în jurul temei performanţelor sociale. Unii le consideră una şi aceeaşi tulburare.

– TPP manifestă mai evident preocupări pentru semnificaţii conspirative ale unor fapte anodine, senzitivitatea este mai accentuată.

Tratament

Tratamentul psihoterapic de grup şi cognitiv-comportamental dă cele mai bune rezultate. Farmacoterapia cu anxiolitice şi antidepresive (inhibitoare selective ale recaptării serotoninei) este recomandată în cazul apariţiei comorbidităţii.

Tulburarea de personalitate dependentă (TPD)

Se caracterizează prin dorinţa intensă de a fi protejat de către alţii şi teama intensă de a nu fi abandonat. Pacientul este submisiv, face orice compromis pentru a păstra orice relaţie interpersonală, este pasiv în raporturile cu alţii pentru că se teme că „îi poate supăra" şi îi determină să-l abandoneze. Ei caută asigurarea celorlalţi pentru cele mai simple decizii, pentru a fi siguri că nu-i supără, subordonându-şi propriile nevoi intereselor altora. Nu iniţiază proiecte, se ascunde în spatele altora, care îşi asumă responsabilităţile, nu are încredere în sine, se oferă voluntar pentru lucruri neplăcute, pentru a-şi asigura protecţia, se simte neajutorat atunci când rămâne singur. Au dificultăţi în a iniţia proiecte proprii (Freud descrie o dimensiune orală, dependentă la personalităţile caracterizate prin dependenţă, pesimism, teama de sexualitate, nesiguranţă şi dubitaţie legate de sine) cu pasivitate, sugestibilitate, lipsa perseverenţei, se tem să nu fie abandonaţi.

Epidemiologie. Etiologie

Prevalenţa printre celelalte tulburări de personalitate ar fi de 2,5%. DSM IV-TR o consideră mai frecventă TP întâlnită în serviciile de sănătate mintală. Nu sunt date de prevalenţă în populaţia generală. Femeile ar fi la fel de afectate ca bărbaţii. Bolile

somatice cronice sau tulburarea de anxietate de separare pot fi factori predispozanţi. *Pattern* familial necunoscut.

Evoluţie

Evoluţia este variabilă, putându-se asocia: distimia, depresia majoră, tulburările de adaptare, fobia socială şi alcoolismul. Pot fi victimele abuzului psihologic şi emoţional din partea celor a căror protecţie o caută.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial nu este uşor, pentru că în multe afecţiuni psihice pacientul regresează devenind mai mult sau mai puţin dependent.

De celelalte tulburări de personalitate se diferenţiază astfel:

– tulburarea histrionică se caracterizează prin dependenţă, dar în cadrul unor relaţii scurte şi numeroase;

– pacienţii *borderline* îşi menţin relaţiile prin manipulări afective, mai zgomotoase decât dependentul vera, care este pasiv şi total submisiv;

– pacientul evitant se retrage chiar dacă numai suspectează posibilitatea rejecţiei în relaţia interpersonală.

Tratament

Tratamentul psihoterapic individual, tehnicile asertive, de grup şi cognitive (formarea abilităţilor sociale) sunt indicate. Benzodiazepinele şi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sunt utili pentru tratamentul comorbidităţilor.

Tulburarea de personalitate obsesivo-compulsivă (TPOC)

Se caracterizează prin perfecţionism şi refuzul compromisurilor. Aceşti pacienţi sunt preocupaţi excesiv de reguli, sistematizări, verificări ale propriilor acţiuni, astfel încât acestea ajung să domine activitatea, care devine ineficientă şi sterilă (excesiva preocupare cu detalii, reguli, liste, scheme, consumă majoritatea timpului util). Sunt inflexibili în legătură cu propriile standarde legate de activităţile curente şi lipsiţi de încredere în alţii care nu au aceleaşi standarde. În consecinţă, ezită să delege sarcinile de frica nerealizării lor perfecte. Sunt inflexibili emoţional, cu o emoţionalitate reţinută, formali şi lipsiţi de spontaneitate, cu reducerea expresivităţii afectelor. Se simt securizaţi în activităţile rutinizate, chiar rituale, şi se tem de noutate.

În relaţiile cu superiorii sunt hipercorecţi, încercând să amâne efectuarea sarcinilor pentru a fi siguri de perfecţiunea executării lor (perfecţionismul interferă cu îndeplinirea sarcinilor dată fiind incapacitatea de a termina o acţiune, un proiect ca urmare a imposibilităţii de a atinge propriile standarde pe care şi le-a impus. În plus, decizia este amânată/retrasă datorită ruminaţiilor privind ordinea priorităţilor în deciziile ce urmează a fi luate). Cu subordonaţii sunt excesiv de pretenţioşi, cerând perfecţiunea şi stimulează insidios pentru a o atinge, eventual cu aprecieri pozitive şi laude. Aceasta capătă aspectul unei insistenţe absolut deplasate, încăpăţanate de a-i determina pe alţii să respecte propriile reguli pe care ei le impun sau a interdicţiei nemotivate în mod rezonabil de a permite altora să facă ceva (datorită convingerii că nu o vor face bine, cum trebuie, cum vor ei). Prezintă o devoţiune excesivă pentru muncă, o perseverenţă încrâncenată cu ignorarea distracţiilor din timpul liber sau a petrecerii timpului cu prietenii (şi această devoţiune să nu fie neapărat motivată de necesităţi economice). Manifestă scrupulozitate, hiperconştiinciozitate, inflexibilitate în materie de moralitate/principii etice/valori (nedatorate unor particularităţi cultural religioase). Există o lipsă a generozităţii în privinţa timpului, banilor, cadourilor atunci când nu e probabil să ducă la vreun beneficiu personal.

Epidemiologie

În populaţia generală prevalenţa este de 1-2%, dar procentul s-ar putea să fie mai mare. În SUA un studiu găseşte până la 10% de subiecţi dezadaptativi din cauza trăsăturii de încăpăţânare, 4% excesiv dăruiţi muncii, 8% perfecţionişti. În unităţile de psihiatrie cu paturi, 3-10% ar avea această TP, iar în serviciile private şi mai mult. Este de două ori mai frecventă la bărbaţi.

Comorbidităţi

Depresia majoră, TAG, probabil TOC.

Etiologie

Se pare că există agregare familială. Poate coexista, ca personalitate premorbidă, în TOC.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial este, în primul rând, cu tulburarea obsesivo-compulsivă, ca tulburare anxioasă (nevrotică). În cazul ultimei, simptomele obsesional compulsive ca atare sunt ego-distonice, trăite penibil, pe un fond de anxietate

extremă, pe când, în tulburarea de personalitate, pacientul își află liniștea și siguranța în comportamentul obsesional-compulsiv (și nu în simptomele izolate) prin intermediul căruia urmărește să obțină și obține gratificare socială. Uneori, cele două tulburări coexistă ca o asociere comorbidă. Pacientul cu tulburare de personalitate nu are simptome obsesiv-compulsive.

Evoluție

Evoluția poate fi continuarea unor trăsături din copilărie, ca adulți acești subiecți având succes în carieră. În cuplu sunt percepuți ca reci, în relațiile cu alții ca perfecționiști, indecisi, dominatori, lipsiți de diplomație. Pot colecta pe parcurs comorbidități anxioase, somatice/somatoforme, depresive (după eșecuri profesionale provocate tot de trăsăturile inconvenabile ale personalității).

Tratament

Comorbiditățile sunt de obicei motivul solicitării tramentului. Ei se percep doar ca variantă utilă de personalitate, ca devotați, conștiincioși, morali, hiperresponsabili, ocultând versantul disfuncțional al obsesionalității lor patologice. Această veritabilă lipsă de *insight* e argumentată cu eventualul succes profesional. Intervenția cognitiv-comportamentală adresată conștiinciozității iraționale, moralismului, perfecționismului, încăpățânării poate avea succes, cu condiția evitării intelectualizării prin speculații și ruminații sterile (Beck, 1990; Young, Kosklov, 2005). Tendința de a prelua controlul ședințelor terapeutice poate fi jugulată cu încurajarea, de către terapeut, a asociațiilor exprimate liber care să încerce explorarea motivațiilor istorice care au consolidat atitudinile de control, perfecționism, *workaholism*. TPOC nu este influențată de medicația psihofarmacologică, doar, eventual, complicațiile anxioase, depresive. Medicația este însă, în general, contraindicată.

ALTE TULBURĂRI DE PERSONALITATE

DSM IV-TR descrie *TP nespecificată* altfel ca o formă care nu întrunește criteriile pentru celelalte tipuri descrise: de exemplu, situația când există criterii din mai multe tipuri, dar nu sunt întrunite suficiente criterii pentru niciunul în parte („personalitatea mixtă"); totuși, luate împreună, aceste simptome sunt suficiente pentru a antrena distres/deficiențe de adaptare în unul/mai multe domenii de funcționare (social, profesional etc.). Această categorie poate fi utilizată de clinicieni și atunci când se află în fața unui caz clinic care nu poate fi inclus în tipologia oficial acceptată (TP depresivă, TP pasiv-agresivă).

DSM IV-TR include *TP depresivă* şi *pasiv-agresivă* într-un apendice, aceste două forme neavând încă criterii ştiinţific probate.

TP depresivă

– *Pattern* invaziv de cogniţii şi comportamente depresive detectabile în perioada de adult tânăr şi prezente în variate contexte: dispoziţia obişnuită este dominată de tristeţe, disperare, absenţa bucuriilor, nefericire; subiectul se concepe pe sine ca inadecvat, lipsit de valoare, are o stimă de sine scăzută; este autocritic, se auto-blamează, auto-depreciază; predispus spre aprehensiuni, griji nemotivate; negativist, critic, tendinţa de a-i judeca pe alţii; pesimist; predispoziţie spre auto-vinovăţie, remuşcări nemotivare.

– Acestea să nu apară în cadrul unor episoade depresive majore şi să nu fie mai bine atribuite unei tulburări distimice.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu distimia cu debut precoce. În multe cazuri, criteriile TPD se suprapun cu cele ale distimiei din DSM IV-TR, dar şi ale TP *borderline* sau TPPA. Un alt fel de a exprima această realitate clinică ar fi că ele pot fi şi comorbide. Simptomele TPD pot apărea deseori din copilărie (copii mai retraşi, pesimişti, pasivi, melancolici, singuratici).

Tratament

Tratamentul va fi solicitat pentru supoziţia unei depresii, medii/uşoare, dar cronice. TPD este mai mult şi mai puţin decât o variaţie dipoziţională: este o perspectivă pesimistă asupra lumii şi propriei persoane, caracteristică individului, care pare de nestrămutat. Abordarea cea mai adecvată este cea cognitiv-comportamentală (cu atacarea auto-atribuirilor negative, raţionamentelor şi inferenţelor arbitrare, utilizând chiar jocuri de rol, cu ajutorul unor materiale audio-video adecvate). TPD răspunde la antidepresivele triciclice. Desigur, pentru motivele de siguranţă şi toleranţă cunoscute, sunt preferabile antidepresivele din clasa ISRS sau duale.

TP pasiv-agresivă (TPPA)

Comportamentul exprimă o agresivitate subiacentă şi care este exteriorizată pasiv.

Caracterizată prin: obstrucţionism + amânare, tărăgănare + încăpăţânare, ineficienţă.

Criterii:

– Un *pattern* invadant, constant, de rezistenţă pasivă la performanţa socială şi ocupaţională, începând din perioada de adult tânăr şi în prezent, în variate contexte ca: amânarea, tărăgănarea, lăsatul pe mai târziu al lucrurilor care trebuie făcute la un termen precis, astfel încât acesta nu e respectat.

– Devine iritabil, supărat, îmbufnat, ursuz sau certăreţ când încearcă să facă ceva ce nu doreşte să facă.

– Pare să lucreze deliberat lent, nu să facă prost ceva ce nu vrea de fapt să facă.

– Protestează, fără justificare, că ceilalţi îi cer lucruri nerezonabile.

– Evită obligaţiile pretinzând, că „a uitat".

– Crede că face mai multe decât cred alţii că face.

– Se simte ofensat, iritat, jignit când alţii îi fac sugestii utile privind modul în care ar putea deveni mai eficient.

– Obstrucţionează eforturile altora, sabotându-le prin inacţiunea sau proasta sa acţiune care ar trebui de fapt să le sprijine acestora demersurile.

– Critică în mod nejustificat/batjocoresc, dispreţuiesc pe cei aflaţi în poziţii sociale de autoritate.

Epidemiologie

Sunt date care atestă prevalenţa de 1-2% în populaţia generală, 5% în populaţia pacienţilor psihiatrici. TPPA poate evolua din tulburarea opoziţional-negativistă din copilărie, a cărei variantă pentru adult ar fi după DSM III, după similaritatea TPAS cu tulburarea de comportament a copilului şi adolescentului. TPPA se manifestă preponderent în domeniul funcţionării profesionale, subiecţii cu acest tip de personalitate fiind angajaţi neglijenţi, recalcitranţi, ireponsabili, conflictuali, argumentativi, inadaptabili. Trăsăturile de opoziţionism, iresponsabilitate, laxitate ar avea dovezi empirice de heritabilitate (Widiger, Trull, 2007). Ar fi implicată şi o istorie personală de neglijare afectivă, abuz, după cum acest model comportamental opoziţionist ar putea urma un *pattern* parental învăţat (sau moştenit).

Tratament

Tratamentul are puţine şanse de reuşită, mai curând solicitându-se pentru complicaţii secundare de axă I (tulburări somatoforme, anxioase, depresive). Terapia cognitivă poate ameliora percepţiile false, ostile, atribuite celorlalţi, cu condiţia ca terapeutul să reuşească să menţină neutralitatea, non-implicarea în demersul argumentativ al pacientului, empatia, suportul convingător pentru pacient, sau să devină

defensiv la criticismul acestuia. Terapia de grup poate furniza suportul de consolidare a avantajului implicării în grup, în absorbirea atitudinilor negativiste. Nu sunt date despre utilitatea tratamentului farmacologic (Solof, 2005).

ICD 10 defineşte o categorie aparte, *schimbări durabile de personalitate, neatribuibile unei leziuni sau boli cerebrale care apar după stresori excesivi ca intensitate şi durată sau care apar după o tulburare psihică severă la persoane fără tulburări ale personalităţii anterioare respectivelor evenimente.* Aceste diagnostice pot fi puse doar dacă există dovada unei schimbări certe, durabile a modului de a percepe, relaţiona, gândi a individului despre sine/ceilalţi. Schimbarea personalităţii trebuie să fie semnificativă şi asociată cu un comportament inflexibil şi neadaptabil care să nu fi fost prezent înaintea evenimentului sau să nu fie atribuibil unei alte boli psihice sau să nu fie simptomul rezidual al unei boli psihice anterioare. Va fi exclusă TP datorată bolii, leziunii cerebrale datorate unei cauze organice (care fac obiectul codului F07) şi tulburarea de stres post-traumatic (F43.1).

Schimbare durabilă de personalitate după o trăire catastrofică

Schimbarea durabilă a personalităţii poate urma trăirii unui stres catastrofic. Stresul trebuie să fie atât de intens, încât să nu trebuiască să se ia în consideraţie vulnerabilitatea personală pentru a explica efectele sale profunde asupra personalităţii (experienţele trăite în lagărele de concentrare, tortura, dezastrele, expunerea prelungită la situaţii periclitante pentru viaţă – de ex. a fi victima terorismului, situaţia de ostatic, captivitatea). Tulburarea de stres post-traumatic (F43.1) poate preceda acest tip de schimbare a personalităţii, care poate fi privită în asemenea cazuri ca o sechelă cronică, ireversibilă, a unei astfel de tulburări. În alte cazuri, schimbarea de personalitate durabilă, ce întruneşte descrierea dată mai sus, poate să se dezvolte fără o fază intermediară reprezentată de stresul post-traumatic. O schimbare de scurtă durată la o trăire de ameninţare privind viaţa, cum ar fi un accident de maşină, nu trebuie inclusă în această categorie, deoarece cercetări numeroase indică faptul că astfel de dezvoltări depind de o vulnerabilitate psihologică preexistentă.

Criterii diagnostice

Schimbarea personalităţii trebuie să fie durabilă şi să se manifeste prin trăsături inflexibile şi dezadaptative, ce duc la o afectare a funcţionalităţii interpersonale, sociale şi ocupaţionale. De obicei, modificarea personalităţii trebuie să fie confirmată de un informant – „cheie". Pentru a elabora diagnosticul trebuie stabilită prezenţa trăsăturilor ce nu au fost observate anterior, cum ar fi:

a. o atitudine ostilă sau neîncrezătoare faţă de lume;

b. retragere socială;

c. sentimentul de „gol" sau de disperare;

d. sentimentul constant de a fi pe marginea prăpastiei, ca şi cum viaţa ar fi constant periclitată;

e. înstrăinarea.

Această schimbare a personalităţii trebuie să fie prezentă timp de cel puţin doi ani, să nu poată fi atribuită unei tulburări de personalitate preexistente sau unei tulburări mentale alta decât tulburarea de stres post-traumatic. Prezenţa unei leziuni masive sau boli cerebrale care poate cauza trăsături similare trebuie eliminată.

Schimbare durabilă de personalitate după o afecţiune psihiatrică

Schimbarea nu poate fi explicată de o tulburare de personalitate anterioară şi trebuie diferenţiată de schizofrenia reziduală şi de alte stări de remisiune incompletă după o tulburare mentală din antecedente.

Criterii diagnostice

Schimbarea personalităţii trebuie să fie durabilă şi să se manifeste cu un *pattern* inflexibil şi dezadaptativ al trăirilor şi funcţionării, ce duc la o afectare pe termen lung (interpersonală, socială şi ocupaţională) şi suferinţă subiectivă. Nu trebuie să existe vreo dovadă a unei tulburări de personalitate preexistente care să poată explica schimbarea durabilă a personalităţii, iar diagnosticul nu trebuie să se bazeze pe nici un simptom rezidual al unei boli mentale din antecedente. Schimbarea personalităţii se dezvoltă după vindecarea clinică de o boală mentală care trebuie să fi fost trăită ca extrem de stresantă emoţional şi distrugând imaginea de sine a individului. Atitudinile sau reacţiile altor persoane faţă de pacient, ce urmează bolii, sunt importante în determinarea şi întărirea nivelului de stres perceput de subiect, conform teoriei emoţiilor exprimate. Acest tip de schimbare a personalităţii nu poate fi pe deplin înţeles fără a lua în consideraţie trăirea emoţională subiectivă şi personalitatea anterioară, adaptarea sa şi vulnerabilităţile specifice.

Dovada diagnostică pentru acest tip de schimbare a personalităţii trebuie să includă unele dintre următoarele trăsături clinice:

a. dependenţă excesivă, sau pretenţiile excesive faţă de ceilalţi;

b. convingerea că a fost schimbat sau stigmatizat de boală, ducând la o incapacitate de a forma şi menţine relaţii personale strânse şi bazate pe încredere, precum şi la izolare socială;

c. pasivitate, interese reduse şi implicare scăzută în activităţile anterioare de divertisment din timpul liber;

d. acuze persistente de a fi bolnav, ce pot fi asociate cu revendicări hipocondriace şi comportament maladiv;

e. dispoziţie afectivă disforică sau labilă, care nu este datorată prezenţei unei boli mentale actuale sau unei tulburări mentale din antecedente cu simptome afective reziduale;

f. afectarea semnificativă a funcţionării sociale şi ocupaţionale comparativ cu situaţia premorbidă.

Manifestările de mai sus trebuie să fi fost prezente de-a lungul unei perioade de doi sau mai mulţi ani. Un diagnostic anterior de schizofrenie nu prevalează asupra acestui diagnostic.

Alte schimbări durabile de personalitate

Include: Tuburarea de schimbare durabilă a personalităţii după trăiri ce nu sunt menţionate la *tulburarea paranoidă de personalitate* (F60.0) şi *tulburarea mixtă de personalitate* (F60.1), cum ar fi *sindromul personalităţii cu durere cronică, şi schimbarea durabilă a personalităţii după o trăire de privaţiune.*

Schimbare durabilă de personalitate nespecificată este o categorie reziduală, aşa cum sunt prevăzute la toate codurile ICD 10 (şi DSM IV-TR), care ar trebui utilizată în absenţa (şi în aşteptarea) unor informaţii sigur legate de condiţiile stresante avute în vedere.

Bibliografie selectivă

Cloninger C.R., Svrakic D.M. – Personality disorders În: Sadock B.J, Sadock V.A, Ruiz P. (eds.), *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, vol. II, ed. a IX-a, Wolters Kluver/Lippincott Williams and Wilkins, 2009, 2197.

De Bolle M., De Fruyt F., Quilty L.C. et all. – Does personality disorder co-morbidity impact treatment outcome for patients with major depression? A multi-level analysis, *J. Personality Dis.*, 2011, 25, 1, 1-15.

Domes G., Schulze L., Herpertz S.C. – Emotion recognition in borderline personality disorder – a review of the literature, *J. Personality Dis.*, 2009; 23 (1):6.

Etkin A., Pittenger C.J., Kandel E.R., – Biology in the service of psychotherapy. În: Oldham J.M., Skodol A.E., Bender D.S. (eds.), *Textbook of Personality Disorders*, Amer. Psychiat. Publ., Inc., Washington, 2005, 669.

Fossatti A., Madeddu F., Maffei C. – Borderline personality disorder and childhood sexual abuse: a meta-analytic study, *J. Personality Dis*, 1999; 13:268.

Glenn C.A., Klonsky D.E. – Emotion disregulation as a core feature of borderline personality disorder, *J. Personality Dis.*, 2009; 23 (1):20.

Grilo C.M., McGlashan T.M. – Course and outcome of personality disorders. În: Oldham J.M., Skodol A.E., Bender D.S. (eds.), *Textbook of Personality Disorders*, Amer. Psychiat. Publ. Inc., Washington, 2005, 103.

Heim A., Westen D. – Theories of personality and personality disorders. În: Oldham J.M., Skodol A.E., Bender D.S. (eds.), *Textbook of Personality Dis.*, Amer. Psychiat Publ. Inc., Washington, 2005, 17.

*** *ICD 10. Clasificarea tulburărilor mentale şi de comportament. Simptomatologie şi diagnostic clinic.* WHO, Ed. All, Bucureşti, 1992.

Korfine L., Hooley J.M. – Detecting individual with borderline personality disorder in the community: an ascertainment strategy and comparison with hospital sample, *J. Personality Dis.,* 2009, 23 (1):62.

Lăzărescu M., Nireştean A. – *Tulburările de personalitate*, Ed. Polirom, Iaşi, 2007.

Lăzărescu M., Bumbea O. – *Patologie obsesivă*, Edit. Academiei Române, Bucureşti, 2008.

Mercer D., Douglass A.B., Linls P.S. – Meta-analyses of mood stabilisers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorders: effectiveness for depression and anger symptoms, *J. Personality Dis.*, 2009; 23:156.

Oral E.T., Gokalp P.G. – Personality disorders. În: Jarema M. (ed.), *Practical aspects of Psychiatry, a manual for general practitioners and psychiatrists in training*, Acad. Med. Pragensis, Praga, 2009, 299.

Ottosson H., Ekselius L., Grann M. et al – Cross-system concordance of personality disorder diagnoses of DSM – IV and diagnostic criteria for research of ICD – 10, *J. Personality Dis.*, 2002; 16:283.

Paris J. – A current integrative perspective on personalty disorders. În: Oldham J.M., Skodol A.E., Bender D.S. (eds.) - *Textbook of Personality Disorders*, Amer. Psychiat Publ. Inc., Washington, 2005, 119.

Paris J. – The nature of borderline personality disorder: multiple dimensions, multiple symptoms, but one category, *J. Personality Dis.*, 2007; 21(5):457.

Paris J. – Estimating the prevalence of personality disorders in the community, *J. Personality Dis.*, 2010; 24(4):405.

Prelipceanu D. – Tendinţe recente în taxonomia tulburărilor de personalitate, *Rev. Med. – Chir. Soc. de Medici şi Naturalişti,* Iaşi, 2006; 110,1:11.

Prelipceanu D. – *Adaptare, periculozitate şi boală psihică,* Teză de doctorat, UMF „V. Babeş", Timişoara, 1993.

Roberts B.W., Del Vecchio W. F. – The rank-order consistency of personality traits from childhood to old age: A quantitative review of longitudinal studies, *Psychol. Bull.*, 2000; 126(1):3-25.

Soloff P.H. – Somatic treatment În: Oldham J.M., Skodol A.E., Bender DS (eds.), *Textbook of Personality Disorders,* Amer. Psychiat Publ. Inc., Washington, 2005, 119.

Stone M.H. – Perspective: pitfalls in the psychotherapy of borderline personality or the triumph of faith over fact, *J. Personality Dis.,* 2009; 23(1):3.

Tragesser S.L., Solhan M., Schwartz-Mette R., Trull J.T. – The role of affective instability and impulsivity in predicting future BPD features, *J. Personality Dis.,* 2007; 21(6):603.

Tyrer P., Mulder R., Crawford M. et al. – Personality disorder: a new global perspective, *World Psychiatry,* 2010; 9,1:96.

Wakefield J.C. – Personality disorder as harmful disfunction: DSM's cultural deviance criterion reconsidered, *J. Personality Dis.,* 2006; 20(2):157.

Widiger T.A, Mullins, Sweat S.N. – Personality Disorders. În: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.), *Psychiatry*, vol. II, ed. a III-a, Wiley- Blackwell, 2008, 1719.

Tulburările sexuale

D. Prelipceanu

TULBURAREA IDENTITĂŢII DE GEN

Identitatea de gen constituie prima verigă a identităţii sexuale, debutează în copilărie, momentul debutului fiind puţin/deloc vizibil. Într-adevăr, conştientizarea propriului sex de către copilul mic nu constituie un obiectiv al observaţiei şi preocupării părinţilor în nici o cultură sau în cadrul obiceiurilor de creştere a copiilor, de aceea o eventuală perturbare trece neobservată. Mai târziu, vizibilitatea socială a acestui aspect devine chiar mai dificilă, datorită mentalităţilor şi interdicţiilor convenţionale. De fapt, abaterea identităţii de gen de la aparenţa fenotipică aprioric acceptată de toţi devine cunoscută doar partenerului sexual al individului, iar abaterea poate rămâne multă vreme secretul intim al cuplului respectiv. Evident că această abatere se însoţeşte, cel puţin iniţial, de o trăire subiectivă penibilă, anxiogenă, aşa-numita disforie de gen. Identitatea de gen este o stare psihologică ce reflectă trăirea interioară de a fi bărbat/femeie. Inadecvarea interioară la fenotipul (exterior) în contextul convenţiilor sociale devine extrem de anxiogenă pentru individ. Acesta ajunge să trăiască rolul social al sexului opus, ca în transsexualism. Tulburarea începe înaintea vârstei de 4 ani (la bărbaţi), iar la 7-8 ani pot apărea conflictele cu tovarăşii de joacă, datorită neacceptarii rolului de gen ce li se atribuie de către aceştia. Mai puţin de 10% dintre cazurile infantile ajung la transsexualism. Tratamentul este apanajul intervenţiilor psihoterapice şi hormonale, în cadrul unor consulturi interdisciplinare.

Tulburarea este extrem de rară şi se poate recomanda schimbarea sexului biologic (intervenţii chirurgicale, tratamente hormonale) după avizul unei expertize medico-legale psihiatrice, care va elimina posibilitatea tulburărilor intersexuale (sindrom Turner, Klinefelter, hermafroditism, psedohermafroditism) sau al unei nedezvoltări cognitive.

PARAFILIILE

Denumite în ICD-10 „tulburări ale preferinţei sexuale", iar în terminologia mai veche perversiuni sexuale, constau în tulburări ale impulsului sexual, fantezii/ practici sexuale neobişnuite, chiar bizare. Sunt mai frecvente la bărbaţi şi rămân de cauză neprecizată. Activitatea parafilică este de obicei compulsivă, consumându-se ca urmare a unui impuls căruia i se opune fără să reuşească să-l controleze. Individul consumă actul parafilic mai frecvent în stări de stres, anxietate, depresie, după care decide să-l abandoneze, ceea ce duce la întârzierea repetării actului, dar – în final – nu şi la renunţarea la reiterarea lui.

Cele mai frecvente parafilii sunt *exhibiţionismul* (plăcerea sexuală se obţine prin denudarea în public), *fetişismul* (utilizarea ca excitant sexual, în locul unui partener, a unui obiect inert), *pedofilia, sado-masochismul* (doi parteneri, cu parafilii complementare, sadism şi masochism, obţin gratificarea mutual), *voyeurismul* (contemplarea secretă a altor persoane, în situaţii de intimitate sexuală, în vederea obţinerii satisfacţiei sexuale, concomitent, de obicei cu masturbarea). Alte parafilii sunt *scatologia telefonică, parţialismul* (excitaţia prin focalizarea pe o parte a corpului, sâni, coapsă, nu pe persoana partenerului), *frotteurismul, urofilia, clismafilia*.

Tratamentele, atunci când sunt solicitate, sunt puţin eficiente.

Bibliografie

Micluţia I. – Psihiatrie. Ed. Med. Univ. „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 2002.

Tulburările de control al impulsurilor

D. Prelipceanu

Considerate în DSM IV ca tulburări „reziduale", pentru că nu pot fi clasificate în cadrul altor grupe diagnostice, de exemplu în categoria tulburărilor de personalitate, de care se apropie cel mai mult, aceste tulburări constau în impulsul irezistibil de a comite acte inutile, ilogice sau chiar dăunătoare pentru pacient sau pentru alţii. Consecinţa finală este totdeauna prejudicierea pacientului (în jocul de noroc patologic de exemplu) sau a celorlalţi (tulburarea explozivă intermitentă, kleptomania, piromania). Cele cinci tulburări incluse au drept trăsătură comună prezenţa unui comportament impulsiv semnificativ clinic şi care nu se datorează unui alt diagnostic din DSM IV-TR, de unde şi menţiunea de „neclasificate altundeva", care la o primă vedere ar sugera existenţa şi a unor tuburări de control al impulsurilor propriu-zise.

JOCUL DE NOROC PATOLOGIC

Definiţie

Jocul de noroc patologic este cea mai frecventă tulburare de control al impulsurilor, caracterizată prin eşecul recurent de a rezista impulsului de a juca **(criteriul A)**, în ciuda consecinţelor negative severe, şi devastatoare în plan personal, profesional, familial (DSM IV-TR). Este o tulburare progresivă caracterizată, prin pierderea continuă sau periodică a controlului asupra jocului de noroc, preocuparea pentru jocuri de noroc şi pentru obţinerea banilor în scopul de a juca, gândirea iraţională şi continuarea comportamentului în ciuda consecinţelor negative. Diagnosticul nu este valabil în cazul în care comportamentul faţă de jocurile de noroc

este mai bine reprezentat de un episod maniacal (criteriul B) sau dacă individul este un jucător social împătimit, jucător profesionist sau problemele sale legate de jocurile de noroc nu îndeplinesc criteriile DSM IV. Jucătorul profesionist, de exemplu, are un succes financiar, deoarece el combină aptitudinile sale şi experienţa în ceea ce priveşte jocurile de noroc, cu informaţii confidenţiale. De exemplu, la cursele de cai sau pariuri sportive, îşi planifică şi cântăreşte variantele jocului pentru a obţine cele mai multe câştiguri posibile. Performanţa sa profesională este corespunzătoare pentru activităţile sale legate de jocurile de noroc şi sprijină direct câştigul financiar. Dimpotrivă, un jucător de noroc patologic petrece prea mult timp şi cheltuieşte o cantitate excesivă de bani la jocurile de noroc cu consecinţe negative financiare, sociale, psihologice, care afectează negativ viaţa lui şi a familiei lui.

Definiţia ICD-10 a jocului de noroc patologic este: tulburare caracterizată prin episoade de joc de noroc frecvente, repetate, care domină viaţa pacientului în detrimentul valorilor şi angajamentelor sociale, materiale, profesionale, şi familiale; diagnosticul diferenţial include jocul de noroc excesiv de către pacienţii maniacali, alte tipuri de jocuri de noroc, pariurile (nespecificate) şi jocul de noroc din tulburarea de personalitate antisocială. Tipul de joc de noroc poate depinde şi de modalitatea disponibilă, cu posibilitatea schimbării mijloacelor jocului. Formele cele mai utilizate sunt loteriile, jocul de cărţi, cazinourile, cursele de cai, pariurile sportive şi aparatele mecanice.

Epidemiologie

S-a constatat că între 2 şi 6 milioane de americani au îndeplinit criteriile pentru jocul de noroc patologic (Volberg, 1988). Ulterior, numărul americanilor care au îndeplinit criteriile pentru jocul de noroc patologic a fost estimat între 5 şi 15 milioane (Unwin, 2000). Asociaţia Jucătorilor Anonimi (GA) a estimat la 4,2 milioane numărul de americani jucători compulsivi, cu un număr tot mai mare de jucători adolescenţi şi elevi de liceu. Până la 3% dintre adulţii din populaţia generală prezintă această tulburare, cu rate mai mari în rândul celor săraci şi al minorităţilor, iar raportul de gen masculin *vs* feminin este de cel puţin 2:1 (Burt, Katzman, 2000). Femeile alcătuiesc o treime din populaţia americană cu această tulburare, dar doar 2-5 dintre femei sunt membre ale Asociaţiei Jocurilor de Noroc, pentru ca în Marea Britanie şi Australia, din cauza stigmatului asociat cu această tulburare în cazul femeilor, afecţiunea să fie caracterizată printr-un model solitar. Evreii sunt suprareprezentaţi în schemele de tratament şi în Asociaţia Jocurilor de Noroc, iar minorităţile şi tinerii sub 30 de ani sunt subreprezentaţi (Lesieur, 1991). Alte estimări arată că prevalenţa pe un an în populaţia adultă este de 1,1%, iar prevalenţa pe parcursul vieţii este de 1,6% (Shaffer, 1999). Estimările actuale arată că aproximativ 80% din populaţia din SUA participă la jocuri de noroc, majoritatea, desigur, într-un mod non-patologic, dar recreativ (Winchel, 1997). Suma de bani pariată legal în Statele Unite a crescut de la 17 miliarde USD în 1974 la 210 miliarde în 1988 (o creştere mai mult de 1.200%), jocurile

de noroc reprezentând industria cu cea mai rapidă creştere din această ţară (Lesieur, 1991). În Marea Britanie 39 milioane de persoane (94% din populaţia adultă în vârstă de 18 ani sau peste), participa la jocuri de noroc la un moment dat, cu 39% jucând în mod regulat (Raport al Comisiei Regale privind jocurile de noroc, 1978). În Marea Britanie cea mai comună formă de joc de noroc şi cea mai probabilă pentru a deveni patologică sunt pariurile pe cai şi câini (peste 80.000 de persoane în 1974). Nu există informaţii despre incidenţa altor tipuri de jocuri de noroc, dar Colegiul Regal al Psihiatrilor consideră că până la 10% din populaţia închisorilor are probleme legate de jocurile de noroc (Moran, 1990). Prevalenţa jucătorilor patologici în rândul persoanelor cu uz de substanţe aflate în programele de tratament este mare, aproximativ 50% dintre jucătorii patologici având istoric de abuz de droguri sau alcool sau alte dependenţe (Burt, Katzman, 2000). Jucătorii patologici tind să aibă o rată crescută de tulburări psihice comorbide care agravează şi mai mult comportamentul legat de jocul de noroc şi psihopatologia (Ibanez, 2001).

Diagnostic pozitiv

Asociaţia Americană de Psihiatrie (APA) defineşte jocul de noroc patologic prin cinci sau mai multe din următoarele simptome:

- Senzaţia de nelinişte sau irascibilitate atunci când persoana încearcă să reducă sau să renunţe la jocul de noroc.
- Numeroase încercări nereuşite de a reduce sau a renunţa la jocul de noroc.
- Utilizarea jocurilor de noroc pentru a încerca să înlăture tristeţea sau anxietatea.
- Utilizarea unor sume de bani din ce în ce mai mari pentru a recupera pierderile anterioare.
- Pierderea unui loc de muncă sau a unei oportunităţi în carieră, pierderea unei relaţii din cauza jocului de noroc.
- Nu recunoaşte (minte) sumele de bani cheltuite sau timpul petrecut jucând.
- Nevoia de a împrumuta bani din cauza pierderilor la jocurile de noroc.
- Nevoia de a juca sume din ce în ce mai mari pentru a simţi aceeaşi emoţie.
- Petrece mult timp gândindu-se la jocul de noroc, cum ar fi rememorări ale experienţelor trăite în timpul jocului şi moduri prin care să obţină mai mulţi bani pentru a continua să joace.
- Comiterea de acte ilegale pentru a obţine sume de bani necesare continuării jocului de noroc.

Criteriile DSM IV-TR:

Joc de noroc maladaptativ persistent şi recurent, indicat de cinci (sau mai multe) din următoarele:

1) este preocupat de jocurile de noroc (de ex., preocupat de retrăirea experienţelor trecute de joc, scheme de handicapuri sau plănuirea următoarei „sesiuni", sau se gândeşte la modurile de a obţine bani pentru a juca);

2) trebuie să joace sume de bani din ce în ce mai mari pentru a realiza excitaţia dorită;

3) a făcut în mod repetat eforturi lipsite de succes de a controla, reduce sau înceta să mai joace;

4) este neliniştit sau iritabil atunci când încearcă să reducă sau să înceteze să mai joace;

5) jocul este un mod de a se îndepărta de probleme sau de a înlătura o dispoziţie disforică (de ex., simţăminte de neajutorare, vinovăţie, anxietate, depresie);

6) după ce pierde bani la joc, adeseori se întoarce a doua zi ca să îşi ia revanşa (îşi „hăituieşte" pierderile);

7) îi minte pe membrii de familie, terapeut, pe alţii, pentru a ascunde gradul de implicare în jocurile de noroc;

8) a comis acte ilegale, cum ar fi falsuri, fraude, furt sau delapidare, pentru a avea bani de joc;

9) a periclitat sau a pierdut o relaţie semnificativă, slujba sau o oportunitate educaţională sau din carieră din cauza jocurilor de noroc;

10) se bazează pe alţii ca să-i dea banii cu care să iasă dintr-o situaţie financiară disperată cauzată de joc.

Comportamentul de joc nu este explicat mai bine de un episod maniacal.

De regulă, o evaluare psihiatrică şi istoricul pacientului sunt suficiente pentru a diagnostica jocul de noroc patologic. Instrumente de *screening* (Chestionarul Jucătorilor Anonimi cu 20 itemi – *Gamblers Anonymous 20 Questions*) pot ajuta diagnosticul (Gould, Sanders, 2008). Un alt chestionar ar fi *LIE/BET Questionaire*, asemănător chestionarului *CAGE* utilizat în *screening*-ul persoanelor cu uz de alcool. Însă singurul instrument validat pentru *screening*-ul persoanelor cu joc de noroc patologic este *South Oaks Gambling Screen* (SOGS), chestionar bazat pe criteriile DSM, care poate face diferenţa între persoanele cu şi fără joc de noroc patologic, dar şi între jucătorii patologici cu sau fără manifestări clinice, identificând, de asemenea, gradul de severitate a acestei tulburări. În plus, acest chestionar are un grup de 11 întrebări (o subscală) care poate indica nevoia unei intervenţii terapeutice (Oliveira, Silva, da Silveira, 2002).

Comorbidităţi

Mulţi jucători patologici au o comorbiditate cu alte tulburări psihice, cele mai frecvente fiind tulburările legate de substanţe, ceea ce sugerează că dependenţa de substanţe, indiferent de ce fel de substanţă, poate fi legată nosologic fie printr-o predispunere de la una la alta, fie prin cauze neurobiologice comune (Ibanez, 2001). Alte afecţiuni comorbide cu jocul de noroc patologic sunt tulburarea de panică, agorafobia şi tulburarea obsesiv-compulsivă, tulburarea depresivă majoră, tulbu-

rarea bipolară, tulburarea de anxietate generalizată, tulburările de alimentaţie, tulburarea de personalitate narcisică şi antisocială, sau alte forme de tulburări de impulsivitate (Kim, 2001). Un studiu a arătat că mai mult de 50% dintre jucătorii patologici suferă de tulburare depresivă majoră recurentă.

Suicidul

80% dintre jucătorii patologici au în antecedente fie o tentativă de suicid, fie ideaţie suicidară şi 12-24% dintre ei au un istoric cu cel puţin o tentativă de suicid (Volberg, 1988).

Un studiu australian din 2010 a constatat că 17% dintre pacienţii cu tentative de suicid ajunşi la camera de gardă erau jucători patologici de noroc (studiul a concluzionat că 1 din 5 pacienţi ajunşi la camera de gardă a Spitalului de Urgenţă Alfred din Australia pentru tentativă de suicid, sunt jucători patologici. Aici s-a instituit un program de 18 luni pentru tratarea şi prevenirea recăderilor la pacienţii cu joc de noroc patologic *(Gambling linked to one in five suicidal patients. The Age, Melbourne, 2010).*

Ipoteze etiologice

Teoriile învăţării tratează jocurile de noroc ca o situaţie de învăţare folosind condiţionarea operantă, cu ajutoare prin mijloace de recompensare (câştiguri). În formele mecanizate ale jocurilor de noroc, cum ar fi aparatele, învăţarea este într-un ritm crescut cu răspuns rapid şi cu experienţe repetitive care formează şi consolidează un comportament maladaptativ (Moran, 1990). Comportamentaliştii cred că tulburarea este un comportament maladaptativ învăţat, dar cognitiviştii văd tulburarea ca o consecinţă a unor multiple percepţii eronate legate de localizarea controlului cognitiv al acţiunilor şi activităţilor.

Ipotezele legate de neuromediatori consideră că jucătorii patologici de sex masculin pot avea un nivel plasmatic scăzut de 3MHPG şi un nivel ridicat de 3MHPG în LCR şi o eliminare urinară crescută de nA, care determină jucătorii să-şi dorească să experimenteze efectul activării dat de nA, care însoţeşte tensiunea asociată cu jocurile de noroc. Ar fi vorba de un nivel scăzut preexistent al reacţiei de activare adrenergică (de aici nivelul scăzut al metabolitului nA, 3MHPG), pe care jocul îl creşte şi, ca urmare, individul devine dependent de propriul comportament generator de efecte fizice şi psihologice gratificante, faţă de care are tendinţa de a-l autoîntări, prin repetiţie compulsivă. Pe de altă parte, se admite şi ipoteza inversă, a unei hiperactivităţi adrenergice preexistente, de unde trăsăturile extraverte ale jucătorilor, comportamentul de asumare a riscului, reacţia de *arousal* crescută, iritabilitatea crescută constituţional, concentraţia crescută urinară şi în LCR a metaboliţilor nA şi nA (Brown, 1986; Dickerson, 1987 ş.a.). Un indicator al reactivităţii sistemului nor-

adrenergic este creşterea nivelului plasmatic şi secreţiei hormonului de creştere ca răspuns la administrarea de clonidină (alfa 2 agonist adrenergic) şi care a fost confirmată (Ibanez, 2002).

Jucătorii cronici au avut, într-un studiu, activitate MAO plachetară (*marker* de activitate 5-HT) scăzută, dar studiul de replicare a eşuat (Kim, Grant, 2001). Au fost prezentate date contradictorii privind hipo- vs hiperactivitatea receptorilor 5-HT. Răspunsul prolactinei la provocarea agenţilor agonişti 5-HT s-a dovedit a fi non-specific (Campbell, Lester, 1999), alţi cercetători remarcând o tocire (scădere) a răspunsului prolactinei la agenţi serotoninergici (ISRS, clomipramină, fenfluramină) (Moreno, 1991). Rezultatul măsurării nivelurilor de 5-HIAA (metabolit 5HT) în LCR a fost contradictoriu (Ibanez, 2002 ş.a.). Totuşi studii şi experienţa clinică par să confirme efctul terapeutic al ISRS, iar depresia, impulsivitatea, suicidalitatea şi alcoolismul sunt deja acreditate ca aparţinând unui spectru patologic pendinte de disfuncţia serotoninică. De aceea, se şi încearcă abordarea lor terapeutică cu medicaţii serotoninergice. Iar comorbidităţile psihiatrice ale jocului patologic sunt chiar cu aceste entităţi. Nivelurile de testosteron nu sunt, probabil, legate de impulsivitate în jocul de noroc patologic (Blanco, 2001).

Ipotezele neuroanatomice arată similarităţi în procesul comportamentului decizional între pacienţii jucători patologici şi pacienţii cu leziuni ale cortexului prefrontal ventromedial, ceea ce sugerează o posibilă implicare a acestor zone în fiziopatologia acestei tulburări (Cavedini, 2002; Bechara, 2001). Datele disponibile par să sugereze existenţa unei legături între jocul de noroc patologic şi alte tulburări (de exemplu, tulburarea obsesiv-compulsivă şi dependenţa de substanţe psihoactive), toate fiind caracterizate prin diminuarea capacităţii de a evalua consecinţele, ceea ce poate fi explicat, cel puţin în parte, de către o funcţionare anormală a cortexului orbito-frontal (Blair, 2001). Astfel, strategiile utilizate pentru a studia luarea deciziilor la pacienţii cu afecţiuni neurologice au implicaţii directe pentru înţelegerea mai multor tulburări psihice, inclusiv dependenţa şi jocul de noroc patologic (Bechara, 2001).

Ipoteza genetică

Studiul comportamentului din cadrul jocurilor de noroc la 3.359 de perechi de gemeni din Vietnam sugerează că (Eisen şi alţii, 2001):

1) factorii ereditari explică o proporţie substanţială a variaţiei simptomelor ce apar în cadrul jocului de noroc;

2) există un continuum unic de vulnerabilitate genetică care stă la baza diferitelor grade de severitate legate de jocurile de noroc;

3) co-apariţia jocului de noroc patologic împreună cu tulburări de comportament, tulburarea de personalitate antisocială şi abuzul/dependenţa de alcool, este parţial explicată de gene care influenţează atât jocul de noroc patologic, cât şi celelalte tulburări psihice menţionate.

În momentul de faţă, nu există un model conceptual teoretic unic, care să fie responsabil pentru multiplele variabile biologice, psihologice şi ecologice care contribuie la dezvoltarea jocului de noroc patologic.

Blaszczynski (2002) introduce un model care integrează toate abordările, ca determinanţi biologici, de personalitate, de dezvoltare, cognitivi, ai teoriei de învăţare, ecologici şi propune trei subgrupuri distincte de jucători de noroc care manifestă un control scăzut (deficitar) asupra comportamentului lor:

a) jucătorii-problemă *comportamental condiţionaţi;*
b) jucătorii-problemă *emoţional vulnerabili;*
c) jucătorii-problemă *antisociali, impulsivi.*

Constatările care arată că tulburările legate de substanţe şi tulburările de comportament de tip adictiv al jucătorilor patologici de noroc împart caracteristici cauzale comune ridică întrebarea în ce măsură alte tulburări compulsive (de exemplu, *shopping*-ul compulsiv, comportamentul sexual deviant, utilizarea compulsivă a calculatorului) ar putea fi biologic legate (Potenza, 2001). Unii autori consideră că acest comportament adictiv este asociat cu tulburarea obsesiv-compulsivă (Crockford, 1998); alţii nu au găsit nici un caz cu această tulburare în eşantionul jucătorilor patologici şi ei speculează că nu este o legătură evidentă între aceste două tulburări (Ibanez, 2001). Comorbidităţile jucătorilor patologici sugerează o posibilă legătură cu tulburarea legată de uzul de alcool şi unele studii familiale au demonstrat o legătură între uzul de alcool şi această tulburare (Winchel, 1977).

Factorii genetici joacă probabil un rol în jocul de noroc patologic. Polimorfismul a 31 de gene s-a descoperit a fi implicat în metabolismul dopaminei, serotoninei, noradrenalinei, GABA la pacienţii cu joc de noroc patologic. Cele mai importante gene sunt DRD2, DRD4, DAT1, TPH, ADRA2C, NMDA1, PS1. Ele explică faptul că genele care controlează dopamina, serotonina şi norepinefrina contribuie aproximativ în mod egal la riscul de a dezvolta jocul de noroc patologic. Aceste rezultate indică faptul că genele influenţează o gamă largă de funcţii ale creierului şi joacă un rol aditiv ca factori de risc pentru jocul de noroc patologic (Comings, 2001).

Etiologia jocului de noroc patologic se estimează a fi 50% datorată factorilor genetici şi 50% datorată factorilor de mediu, însă factorii genetici şi de mediu specifici nu sunt încă pe deplin cunoscuţi. Deşi bărbaţii sunt de două ori mai susceptibili de a avea o problemă legată de jocul de noroc patologic, femeile reprezintă în prezent jumătate dintre toate persoanele aflate în tratament pentru această tulburare. Un studiu australian utilizând o cohortă de 4674 subiecţi, este primul care afirmă că genele sunt la fel de importante în etiologia jocului patologic atât la femei, cât şi la bărbaţi, iar genele care contribuie la simptomatologia variată a cestei tulburări sunt susceptibile să se suprapună atât la bărbaţi, cât şi la femei (Slutske, 2010).

Factori de risc non-biologici

Jucătorii patologici tind să aibă un părinte cu abuz de alcool sau alte substanţe şi multiple dependenţe de alcool şi/sau alte substanţe. Probabil 50% dintre jucătorii

patologici au un părinte cu uz nociv de alcool. Există, de asemenea, o prevalenţă mai mare de jucători de noroc patologici la părinţii pacienţilor cu această tulburare. Tulburarea hiperactivite/deficit de atenţie poate fi un factor predispozant (McElroy, 1992).

Aproximativ 25% dintre subiecţi au avut un părinte care a fost jucător patologic; ratele de jucători de noroc patologici sunt considerabil mai mari în acele locuri în care jocurile de noroc sunt legale (Burt, 2000; Moran, 1990). Expunerea la jocuri de noroc şi disponibilitatea la activităţi de acelaşi gen pentru adolescenţi creşte riscul pentru această populaţie vulnerabilă (Ibanez, 1999). De exemplu, Comisia Statelor Unite referitoare la Revizuirea Politicii Naţionale cu privire la jocurile de noroc (1976) estimează că aproximativ 0,77% din populaţia adultă este reprezentată de „jucători probabili compulsivi", şi un plus de 2,33% ar putea fi considerată „jucători potenţial compulsivi" (Moran, 1990). În statul Nevada, incidenţa jocurilor de noroc este mult mai mare pentru că disponibilitatea este mai mare, deci estimarea a fost că 2,62% din populaţie erau „jucători probabil compulsivi", adăugând 2,35% „jucători potenţial compulsivi". Pierderea unui părinte prin deces/separare/divorţ/abandon înainte de vârsta de 15 ani este un alt factor de risc. Disciplina parentală incorectă (absenţă/ instabilitate/asprime), un accent al familiei pe simboluri materiale şi financiare sau, dimpotrivă, o lipsă de accent a familiei pe economisire, planificare, bugetare pot contribui, una dintre ele sau toate împreună la o vulnerabilitate mai mare la această tulburare (Burt, 2000).

Craving-ul şi jocul de noroc patologic

Multe caracteristici ale *craving*-ului din jocul de noroc patologic se suprapun cu cele caracteristice diferitelor tipuri de droguri (Anton, 1999). *Craving*-ul ar putea juca un rol central în dezvoltarea dependenţei, care poate precipita recidiva. Reactivitatea *craving*-ului la persoanele cu uz de alcool şi alte dependenţe, inclusiv cele fără substanţe, cum este jocul de noroc patologic, este o zonă de cercetare dificilă, dar promiţătoare, oferind noi opţiuni în cercetarea biomedicală şi psihosocială. Există multe substanţe care se secretă în mod natural, variind de la endorfine (morfina proprie creierului) până la anandamidă (marijuana proprie creierului) sau dopamina (amfetamina proprie creierului) (Stahl, 2000), care ar putea fi implicate în mediatizarea „efectului de plăcere" a comportamentului adictiv. Cercetări ulterioare vor clarifica implicarea şi locul fiecăreia dintre ele în declanşarea şi recurenţa comportamentelor adictive, cu sau fără substanţă.

Tratament

Tratamentul este psihoterapeutic, farmacoterapeutic, electroconvulsivant şi participarea la grupurile *self-help* („Gamblers Anonymous").

Obiectivele tratamentului sunt realizarea abstinenţei de la jocurile de noroc, tratamentul afecţiunilor comorbide în cazul în care acestea există, psiho-reabilitarea socială (îmbunătăţirea profesională/familială/a rolurilor sociale ale pacientului şi ale relaţiilor sale cu familia, afectată de pierderile recurente ale banilor de către pacient) şi de prevenire a recidivei. Pentru pacienţii fără comorbidităţi psihiatrice acute (de exemplu: risc crescut de sinucidere, sindromul abstinenţă/sevraj din cauza dependenţei la alcool, depresia psihotică), tratamentul poate fi acordat în ambulatoriu.

Medicaţia anti-*craving* şi a comorbidităţilor

Utilizarea medicaţiei anti-*craving* ca adjuvant la terapia dependenţei de droguri şi alcool (Anton, 1999; Swift, 1999; Stahl, 2000) porneşte de la premisa că „pofta" (*craving*-ul) este, în general, mediată prin mecanisme neurobiologice diferite. Se consideră că medicaţia aprobată şi utilizată de SUA şi Europa în tratamentul dependenţei reduce „pofta". Naltrexona, Acamprosat, ISRS, Tiapridal, Ondansetron sunt considerate astăzi ca fiind medicaţie anti-*craving*. Un studiu recent (Zimmerman, 2002) a raportat că Citalopramul (şi Escitalopramul) pare a fi un tratament eficace pentru jocul de noroc patologic, deoarece a redus numărul de zile jucate, suma de bani pierdută la jocurile de noroc, preocuparea pentru jocurile de noroc, impulsul de a juca şi acest beneficiu, a fost independent de proprietăţile sale antidepresive. Atunci când persistă o tulburare hiperactivitate/deficit de atenţie reziduală Rosenthal (1992) recomandă Bupropion, un antidepresiv dopaminergic şi noradrenergic. Există un caz anecdotic despre o femeie cu joc de noroc patologic la care s-a folosit Clomipramina, un antidepresiv triciclic cu inhibarea recaptării serotoninei, ca un agent benefic (Hollander, 1992). Un studiu a demonstrat că Fluvoxamina a redus numărul de zile jucate la 7 din 10 pacienţi (Hollander, 1998). Moskowitz (1980) a tratat 3 jucători patologici cu litiu şi a observat o scădere a impulsului şi a plăcerii pentru jocurile de noroc. Chiar dacă episoadele maniacale sunt un criteriu de excludere pentru diagnosticul de joc de noroc patologic, această tulburare apare frecvent la pacienţii cu tulburare bipolară şi în familiile cu probanzi cu boală bipolară. O cercetare mai aprofundată ar trebui să evalueze comportamentul din cadrul jocului de noroc la pacienţii cu tulburare bipolară.

Pe scurt, mai multe studii sugerează că farmacoterapia poate fi utilă în tratarea jocului de noroc patologic. Cu toate acestea, nu s-a ajuns la un consens care să indice ce medicaţie ar fi cea mai utilă în tratamentul jocului de noroc patologic. Cercetările viitoare ar trebui să evalueze eficacitatea farmacoterapiei în special la pacienţii cu joc de noroc patologic şi diverse comorbidităţi psihice.

Psihoterapia şi grupurile de auto-ajutor

Există unele opinii optimiste despre tratamentul psihodinamic, care depinde de cât de experimentat este terapeutul: „în mâinile unui terapeut cu experienţă, jocul de noroc patologic este extrem de tratabil" (Ayd, 1995, p. 295). Grupuri de lucru privind promovarea procedurilor psihologice ale Asociaţiei Americane de Psihologie

au evaluat terapiile cognitive şi comportamentale care au fost validate empiric ca tratamente adjuvante pentru depresie, anxietate şi tulburarea obsesiv-compulsivă. Unele rapoarte sugerează că terapia cognitiv-comportamentală ar fi eficientă şi în tratarea jocului de noroc patologic. Deşi abordarea cognitiv-comportamentală pare promiţătoare, sunt necesare evaluări suplimentare. Prevenirea recăderilor implică *training*-ul în cunoaşterea şi identificarea situaţiilor de risc şi evitarea factorilor declanşatori specifici.

CLEPTOMANIA

Criteriile DSM IV-TR pentru cleptomanie sunt următoarele:

A. Eşecul repetat de a rezista la impulsul de a fura obiecte inutile pentru sine sau lipsite de valoare financiară;

B. Senzaţie crescândă de tensiune înaintea furtului;

C. Senzaţie de plăcere şi uşurare după comiterea furtului;

D. Furtul nu este comis pentru răzbunare, furie sau ca urmare a unui comportament halucinator-delirant;

E. Furtul nu este explicat printr-o tulburare de conduită, episod maniacal, tulburare antisocială de personalitate.

Epidemiologie

Prevalenţa printre hoţii din magazine ar fi de 4-8%, dar probabil este ceva mai mare, întrucât mulţi indivizi cu tulburarea aceasta nu sunt niciodată descoperiţi. Tulburarea rămâne însă foarte rară. Femeile par să comită mai frecvent decât bărbaţii acest tip de furt. Se scurg, uneori, chiar zeci de ani de la debut până la eventuala prezentare la tratament a pacientului.

Etiologie

Psihanaliza a propus furtul ca o gratificare compensatorie a impulsurilor anterioare ale *id*-ului, contracarate de super-ego (Fenichel, 1945) sau o compensare a neglijării afective în copilărie (Abraham, 1949). S-a observat o asociere comorbidă cu tulburări de spectru depresiv (anorexia, bulimia) sau cu TOC, tulburarea de panică. Janet (1911) a insistat asupra unei particularităţi reţinute şi de DSM, senzaţia de eliberare emoţională (depresivă/anxioasă) de după comiterea actului. Un studiu a găsit un risc de 0,31 de depresie majoră la rudele de gradul I ale cleptomanilor, altul a găsit la 7% dintre aceleaşi rude prezenţa TOC. S-a teoretizat apartenenţa tulburării

de spectrul obsesivo-compulsiv (impulsul irezistibil de a fura ar fi un act compulsiv, ceea ce cazurile clinice sugerează într-adevăr). Statutul inaparent al tulburării nu a permis studii controlate cu medicaţia serotoninergică, atât de utilă în TOC, pentru o confirmare empirică.

Evoluţie

Debutul este în adolescenţa târzie, iar evoluţia este intermitent episodică. Pacienţii ajung la tratament de multe ori prin filiera medico-judiciară.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial se face cu furtul criminal, simularea, pentru a evita o condamnare pentru furt ordinar, personalitatea antisocială, mania, schizofrenia, demenţa.

Tratament

Tratamentul este psihoterapeutic şi biologic (inhibitoare selective ale recaptării serotoninei, terapie electroconvulsivantă).

PIROMANIA

Constă în incendieri patologice, în absenţa unui câştig secundar, motivaţie politică sau răzbunare.

Criteriile DSM IV-TR:

A. Punerea de foc deliberată şi fără scop, mai mult decât o singură dată;

B. Tensiune/stimulare *(arousal)* afectivă înaintea actului;

C. Fascinaţie, interes, curiozitate, atracţie faţă de foc şi contextele sale situaţionale (accesorii, utilizări, consecinţe);

D. Plăcere, gratificare sau uşurare cu ocazia punerii focului sau cu ocazia privirii/participării la situaţiile generate de incendiu;

E. Actul nu este făcut în scop de câştiguri băneşti, politic, pentru a ascunde o activitate criminală, pentru a-şi îmbunătăţi condiţiile de locuit, ca urmare a unui comportament halucinator-delirant sau a alterării capacităţii de judecată (retard mental, demenţă);

F. Incendierea nu se datorează tulburării de conduită, de personalitate antisocială, maniei.

Tulburarea este foarte rară.

Tratament

Tratamentul este psihoterapic şi farmacoterapic (simptomatologic).

TULBURAREA EXPLOZIVĂ INTERMITENTĂ (TEI)

TEI constă în comportament episodic violent care nu este datorat unei cauze organice sau altui diagnostic psihiatric. Denumirile mai vechi erau *sindrom de discontrol* sau *tulburare explozivă intermitentă* (ICD 9 - OMS, 1979).

Criteriile DSM-IV TR:

A. Câteva episoade distincte de incapacitate de a rezista impulsurilor agresive, rezultând în acte agresive serioase sau în distrugere de proprietate (bunuri).

B. Gradul de agresivitate exprimat în cursul episoadelor este mult disproporţionat faţă de orice stresori psiho-sociali precipitanţi.

C. Episoadele agresive nu pot fi explicate mai bine de o altă tulburare mintală (de ex., TPAS, TPB, tulburare psihotică, episoade maniacale, tulburare de conduită sau tulburare prin deficit atenţional/hiperactivitate) şi nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (ex., un drog de abuz, un medicament) sau ale unei condiţii medicale generale (ex., traumatism cerebral, boala Alzheimer).

Epidemiologie

Comportamentul violent este, în general, frecvent în populaţia generală, dar TEI este rar diagnosticabilă, dată fiind necesitatea de a exclude tulburările cerute de criteriile DSM-IV. Cu alte cuvinte, nu toţi indivizii cu izbucniri impulsive pot fi incluşi în TEI. 80% dintre subiecţii cu acest diagnostic ar fi bărbaţi, dar simptomatologia şi circumstanţele etiologice sunt complexe şi heterogene. Un studiu a constatat că 8% dintre subiecţi nu aveau nici o modificare organică, 65% aveau semne neurologice minore, 58% disfuncţii psihologice, 55% aveau modificări EEG, 45% un istoric de ADHD, sau 45% istoric de disabilităţi de învăţare.

Etiologie

Nivelurile reduse ale metaboliţilor serotoninei în LCR au corelat cu prezenţa tulburării sub forma agresivităţii impulsive, pe când agresivitatea non-impulsivă nu, ceea ce ar sugera două tipuri biologice de comportament violent. Studii finlandeze ale agresivităţii la alcoolici sugerează influenţa diminuării funcţiei serotoninergice la aceşti subiecţi. Diminuarea transmisiei serotoninergice ar scădea capacitatea de

temporizare, inhibiţie şi aşteptare a iniţierii comportamentului, ceea ce ar declanşa tendinţele explozive.

Comportamentul violent ar fi legat şi de o reducere a substanţei cenuşii frontale. Cortexul prefrontal ar fi bogat în receptori 5-HT2, care sunt crescuţi şi la suicidari şi ar corela cu comportamentul agresiv social la primate. Studii PET au găsit scăderea consumului de glucoză în zonele prefrontale ale pacienţilor impulsivi. Alte anomalii posibile sunt disfuncţia nA, creşterea nivelurilor de testosteron, DA, vasopresină, arginină. Agitaţia pare a fi asociată cu diminuarea GABA şi Ach, dar nu este sigur dacă aceste modificări ar influenţa impulsivitatea explozivă.

Circa o treime dintre din rudele de gradul I ale acestor subiecţi ar avea şi ele tulburarea, iar un studiu familial a găsit 26% dintre aceleaşi rude cu aceeaşi tulburare ca şi subiecţii-index. Studii genetice moleculare au găsit secvenţe de codare genetică apropiate pentru TPAS şi alcoolism, sugerând că impulsivitatea şi agresivitatea pot fi parţial influenţate de genele candidate ale receptorilor 5-HT1b (deci de activitatea serotoninică) şi de cele pentru triptofan hidroxilază şi MAO–A.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu tulburările organice de personalitate datorate unor cauze organice (epilepsie, traumatisme cranio-cerebrale, boli neurologice cerebrale, demenţă, *delirium*) în care au loc alterări comportamentale de tip dezinhibat. Se va elimina tulburarea antisocială şi *borderline* de personalitate, episodul maniacal şi schizofrenic acut, beţia acută sau altă intoxicaţie acută cu o substanţă psihoactivă. Pentru a obţine un diagnostic de excludere sigur, subiecţii susceptibili vor fi evaluaţi după un algoritm cât mai complet (Hales, Yudovski, 2004): se va defini riguros simptomul central (incapacitatea de a rezista impulsurilor agresive, trădusă în acte agresive serioase sau în distrugerea proprietăţii), se va lua o anamneză aprofundată (inclusiv a eventualelor distrugeri de bunuri, şofat necontrolat, conflicte din zona sexuală), un istoric al eventualului abuz de substanţe, al dezvoltării personale, un istoric familial, medical (crize de tip comiţial/pierderi ale conştiinţei), psihiatric (bipolaritate, tulburări de personalitate evidenţiabile, tentative autolitice), medico-legal, starea prezentă.

Tratament

Tratamentul farmacoterapic: săruri de litiu (eficient în comportamentele violente cu notă afectivă, la copiii cu tulburări de comportament, în mediul penitenciar, violenţa asociată întârzierii mintale), anticonvulsivante (carbamazepina – doze medii de 860 mg/zi, inclusiv la demenţi, retardaţi agitaţi, de asemenea valproatul, inclusiv la cei la care TEI nu este strict diagnosticabilă, fiind vorba de impulsivitatea din TPB, demenţe), anxiolitice, β-blocante (în doze mari), neuroleptice, antidepresive

(ISRS, clomipramina) şi alte medicaţii serotoninergice (Buspirona, Trazodona). Psihoterapia cognitiv-comportamentală, dialectică poate fi utilizată, ca şi în TPB. Se pot asocia tehnici de relaxare.

TRICOTILOMANIA

Criteriile DSM IV-TR:

A. Smulgerea recurentă a propriilor fire de păr, rezultând o pierdere observabilă a părului.

B. Senzaţie crescândă de tensiune imediat înainte de smulgerea firelor de păr sau atunci când încearcă să reziste acestui comportament.

C. Plăcere, gratificare sau uşurare la smulgerea firelor de păr.

D. Tulburarea nu este explicată mai bine de o altă tulburare mintală şi nu se datorează unei condiţii medicale generale (de ex., o condiţie dermatologică).

E. Tulburarea cauzează suferinţă semnificativă clinic sau alterare socială, ocupaţională sau în alt domeniu important al funcţionării.

Epidemiologie

Prevalenţa este 1-3%, repartizată bimodal: înaintea vârstei de 6 ani şi în adolescenţă (când predomină la fete). Ultima formă este cronică şi greu tratabilă.

Comorbidităţi

- tulburările afective
- tulburări psihotice
- tulburări de anxietate
- tulburări de alimentaţie
- tulburări adictive.

Poate fi simptom în schizofrenie, retardul mintal, tulburarea obsesiv-compulsivă, depresie, tulburarea *borderline*.

Tratament

Tratamentul psihoterapeutic comportamental este cel mai eficient; antidepresive, săruri de litiu, antidepresive inhibitoare selective ale recaptării serotoninei.

Bibliografie

Ayd J.F., Jr. – *Lexicon of Psychiatry,* Neurology and the Neurosciences, Williams and Wilkins, Baltimore, 1995.

*** American Psychiatric Association – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* ed. a IV-a, Amer. Psych. Ass., Washington DC, 1994.

*** *The ICD - 10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research,* WHO, Geneva, 1993.

Bechara A. – Neurobiology of decision-making: risk and reward, *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001 Jul; 6(3):205-216.

Blair R.J., Colledge E., Mitchell D.G. – Somatic markers and response reversal: is there orbitofrontal cortex dysfunction in boys with psychopathic tendencies? *J. Abnorm. Child. Psychol.,* 2001, Dec; 29(6):499-511.

Blanco C., Ibanez A., Blanco-Jerez C.R., Baca-Garcia E., Saiz-Ruiz J. – Plasma testosterone and pathological gambling. *J. Abnorm. Child. Psychol.,* 2001 Dec. 29(6):499-511.

Blaszczynski A., Nower L. – A pathways model of problem and pathological gambling, *Addiction,* 2002, May; 97(5):487-499.

Burt V.K., Katzman W.J. – Impulse – control disorders not elsewhere clasified. În: Sadock B.J., Sadock V.A. (eds.) – *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry,* ed. a VII-a, vol.II, 1701-1714, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2000.

Campbell F., Lester D. – The impact of gambling opportunities on compulsive gambling, *J. Soc. Psychol.,* 139 : 126, 1999.

Cavedini P., Riboldi G., Keller R. et al – Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients, *Biol. Psychiatry* 2002 Feb. 15;51(4):334-341.

Comings D.E., Gade-Andavolu R., Gonzalez N. et al. – The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clinical Genetics,* 2001; 60(2):107-116.

Crockford D., el – Guebaly N. – Psychiatric comorbidity in pathological gambling: a critical review, *Can. J. Psychiatry,* 1998, 43: 43-50.

DeCaria C.M., Hollander E., Grossman R. et al – Diagnosis, neurobiology and treatment of pathological gambling, *J. Clin. Psychiatry,* 57 (Suppl.): 80, 1996.

Daghestani A.N., Elenz E., Crayton J. – Pathological gambling in hospitalized substance abusing veterans, *J. Clin. Psychiatry,* 1996, 57 : 360.

Eisen S.A., Slutske W.S., Lyons M.J., Lassman J., Xian H., Toomey R., Chantarujikapong S., Tsuang M.T. – The genetics of pathological gambling, Medical and Research Services, St. Louis Department of Veterans Affairs Medical Center, St. Louis, MO 63106, USA.

Gould C.M., Sanders K.M. – Impulse-control disorders. În: Stern T.A, Rosenbaum J.F, Fava M., Biederman J., Rauch S.L. (eds.) - *Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry,* cap. XXIII, Mosby Elsevier, Philadelphia 2008.

Hagan K. – Gambling linked to one in five suicidal patients. *The Age,* Melbourne, 2010.

Hollander E., DeCaria C., Mari E. et al – Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling. *Amer. J. of Psychiatry,* 1998;155:1781-1783.

Kim S.W., Grant J.E. – The psychopharmacology of pathological gambling, Semin Clin Neuropsychiatry 2001 Jul; 6(3):184-194.

Lesieur H.R., Blume S.B. – Evaluation of patients treated for pathological gambling in a combined alcohol, substance abuse and pathological gambling treatment unit using the Addiction Severity Index, *Brit .J. Addict.,* 1991, 86, 1017-1028.

Lesieur H.R., Rosenthal R.J. – Pathological gambling: A review of the literature, *J Gambling Study,* 1991, 7: 5-39.

Moran E. – Varieties of pathological gambling, *Brit. J. Psychiatry,* 1970, 16:593-597.

Moran E. – Pathological gambling. În: Bluglass L., Bowden P. (eds.), *Principles and Practices of Forensic Psychiatry,* Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990, 841-847.

Moreno I., Saint-Ruiz J., Lopez-Ibor J.J. – Serotonin and gambling dependence, Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp., 1991, 6(suppl): 9-12.

Moskowitz J.A. – Lithium and lady luck: use of lithium carbonate in compulsive gambling. *New York State J. of Medicine* 1980;80:785-788.

Oliveira M.P., Silva M.T.A., da Silveira D.X. - Validity Study of the South Oaks Gambling Screen (SOGS) among distinct groups of Brazilian gamblers. *Rev. Bras Psiquiatr.* 2002;24(4):170-176.

Petry N.M., Armentano C. – Prevalence, Assessment and Treatment of Pathological Gambling: A Review. *Psychiatr. Serv.* 1999;50:1021-1027.

Potenza M.N. – The neurobiology of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2001, Jul; 6(3):217-226.

Prelipceanu D. – Craving in game player, *ISPNE Reg. Congr. for Central and Eastern Europe,* 2002, 6-8 June, Congr. Center, Parliament Palace, Bucureşti.

Prelipceanu D. – Pathological gambling - a modern approach, *Arch. Balkan Med. Union,* 2005, vol. 40, nr. 1, 52 – 55.

Scott L.C., Hiltz D.M., Brook M. – Impulse – control disorders not elswhere classified, În: Hales RE, Yudovski SC (eds.), *Essential of clinical psychiatry,* ed. a II-a, Amer. Psychiat. Publ., 2004, 543-566.

Slutske W.S., Piasecki T.M., Blaszczynski A., Martin N.G. – Pathological gambling recovery in the absence of abstinence. *Addiction,* 2010;105(12):2169-2175.

Unwin B.K., Davis M.K., Leeuw J.B. – Pathologic Gambling. *Amer. Fam. Physician,* 2000;61:741-749.

Volberg R.A, Steadman H.J. – Refining prevalence estimates of pathological gambling, *Amer. J. Psychiatry,* 1988, 145: 502-505.

Winchel M.R., Yovell Y., Simeon D. – Impulse control disordes. În: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., *Psychiatry,* vol. II, W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1997, 1249-1279.

Zimmerman M., Breen R.B., Posternak M.A. – An open-label study of citalopram in the treatment of pathological gambling, *J. Clin. Psychiatry,* 2002 Jan; 63(1):44-48.

Tulburări psihiatrice asociate ciclului reproductiv feminin

D. Prelipceanu, C. Udrea

Fluctuaţiile biologice ale ciclului feminin al vieţii concomitente menstrelor, sarcinii, post-partumului şi menopauzei implică variaţii şi influenţe reciproce între vulnerabilitatea biologică şi factorii psiho-sociali. Aceste influenţe par să fie mai complexe decât o simplă asociere la niveluri de simptome/sindroame.

Astfel, hormonii steroizi feminini (estrogen, progesteron) participă la numeroase mecanisme neuromodulatorii, de la influenţa directă asupra *turn over*-ului monoaminelor, până la efectele intracelulare asupra transcripţiei genice a diferiţilor factori care participă la neurotransmisie. Multitudinea acţiunilor hormonilor steroizi feminini rezultă din diversitatea zonelor cerebrale în care au fost identificaţi receptorii lor specifici (*nuclei bazali, amigdală, hipocamp, cingulat, locus coeruleus, nucleii* rafeului), ca şi din sistemele de neurotransmisie în care pot interveni (sistemul serotoninic, noradrenalic, dopaminic, GABA, opioid).

SINDROMUL PREMENSTRUAL (SP)

SP constă într-o combinaţie variabilă de simptome fizice şi psihice care apar în faza luteală (între ovulaţie şi menstră) a ciclului menstrual.

Epidemiologie

Prevalenţa în populaţia generală este de 3-10%. Dacă se iau în consideraţie doar unu-două simptome, ele apar la 80% dintre femei.

Simptome

În perioada premenstruală, pot apărea anxietate fluctuantă, iritabilitate, oboseală, cefalee, disforie, fatigabilitate, tristeţe, schimbări ale dispoziţiei, incapacitate de concentrare, simptome care nu diminuează funcţionarea normală a femeii şi care se remit spontan odată cu depăşirea acestei perioade.

TULBURAREA DISFORICĂ PREMENSTRUALĂ (TDP)

Epidemiologie

Prevalenţa în populaţia feminină a SUA este de 2-5%.

Etiologie

Nu există date care să ateste creşterea nivelurilor circulante ale hormonilor steroizi/non-steroizi. Există, probabil, o vulnerabilitate preexistentă a unor femei la niveluri normale ale hormonilor, care ar determina apariţia simptomelor anxios-depresive premenstruale (Schmidt, 1988). Un alt studiu care a utilizat un agent anti-progesteronic, care a scurtat faza luteală şi a precipitat apariţia menstrelor ajunge la două alternative posibile: fie TDP este consecinţa unor evenimente hormonale care precedă faza luteală, fie reprezintă o tulburare ciclică autonomă legată de ciclul menstrual, dar nu net determinată de acesta (Schmidt, Rubinow, 1991).

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se pune pe prezenţa simptomatologiei şi criteriilor enunţate în codul evaluării statusului endocrin reproductiv al pacientei. Aceasta presupune confirmarea ciclului ovulator regulat, care este probabilă la o pacientă cu un istoric de cicluri menstruale regulate, dar trebuie confirmată. Pentru confirmarea ciclicităţii regulate a ovulaţiei, se poate înregistra temperatura corporală bazală (care creşte imediat după ovulaţie) sau se poate măsura nivelul hormonului luteotrop în urină, prin intermediul unui kit OTC.

Simptome

Simptomele apar regulat pe durata ultimei săptămâni înainte de ciclul menstrual plus prima zi de ciclu, dar sunt absente în săptămâna de după menstră. Atât

tulburarea disforică premenstruală, cât şi sindromul premenstrual (PMS) au în comun simptome care includ: dispoziţie depresivă, anxietate, tensiune, labilitate afectivă, iritabilitate, scăderea interesului pentru activităţi uzuale, dificultate de concentrare, fatigabilitate, modificări ale apetitului (apetit excesiv sau dorinţa de anumite alimente), hipersomnie/insomnie, cefalee, senzaţie de „balonare". Caracteristica ce deosebeşte TDP de PMS este severitatea sa. Pentru a putea pune diagnosticul de TDP trebuie să existe o ritmicitate a apariţiei simptomelor premenstruale (simptomele trebuie să fi survenit în cursul celor mai multe luni din cele 12 luni anterioare). Spre deosebire de sindromul premenstrual, TDP scade evident capacitatea de funcţionare socială şi profesională a femeii în săptămâna anterioară menstruaţiilor.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial necesită eliminarea sindroamelor asemănătoare:

– endometrioza poate avea simptome dispoziţionale similare TDP, cu disconfort pelvian pre- sau menstrual;

– migrena (cefalee cu caracter de hemicranie, pulsatilă, însoţită frecvent de simptome vegetative – fotofobie, greaţă, vărsături, diaree). Poate debuta lent fiind însoţită de oboseală, sete, căscat, iritabilitate, anxietate, fenomene de derealizare;

– epilepsia: simptome asemănătoare TDP apar mai frecvent în prodroamele crizelor epileptice şi sunt reprezentate de stări disforice, anxietate, tensiune, iritabilitate; anxietatea şi depresia sunt simptome des întâlnite la pacienţii cu epilepsie;

– herpesul (se poate înrăutăţi evolutiv, cu simptome similare în perioada premenstruală);

– dismenoreea este caracterizată prin dureri uterine ce însoţesc menstruaţia, acompaniate de oboseală, schimbări ale dispoziţiei, cefalee, greţuri;

– tulburări psihiatrice (alcoolismul, alte droguri psihoactive se însoţesc de simptome disforice premenstruale).

Tratament

Medicaţia psihotropă recomandată în prezent, în urma unor studii dublu-orb *placebo* – controlate este fluoxetina în doze de 20-60 mg/zi, ca şi ISRS (sertralina, Paroxetina). Se mai pot administra clomipramina (25-75 mg/zi), alte antidepresive triciclice (imipramina, nortriptilina), nefazodona (nu este înregistrată în ţara noastră). buspirona, 25 mg/zi sau alprazolamul, 0,75 mg /zi sunt recomandate pentru efectul anxiolitic. Medicaţia psihotropă trebuie prescrisă de psihiatru care poate aprecia corect beneficiile terapeutice, în funcţie de contraindicaţiile posibile şi efectele secundare.

Tratamentul simptomelor fizice recomandă dieta hiposodată, suplimente de calciu (1000 mg/zi), magneziu (360 mg/zi), bromocriptina (Bromocriptină, Parlodel 2,5-5 mg/zi) pentru diminuarea tensiunii premenstruale de la nivelul sânilor (aceasta din urmă cu atenţie, pentru evitarea efectelor secundare).

Agenţi antialgici non-steroidici se pot recomanda pentru mialgii, artralgii, cefalee.

Regimul alimentar bogat în hidraţi de carbon, sărac în proteine la mesele de seară în perioada fazei luteale tardive poate avea efect prin stimularea sintezei de estrogeni. Exerciţiile aerobice ar ameliora dispoziţia afectivă. Dintre psihoterapii, s-au dovedit utile tehnicile de relaxare şi terapia comportamental-cognitivă.

TULBURĂRILE PSIHIATRICE DIN POST-PARTUM

Perioada post-partum reprezintă o perioadă cu risc crescut pentru aceste tulburări, îndeosebi pentru cele afective care se situează pe un continuum de intensitate de la depresia uşoară, la stările psihotice.

Etiologie

Nu sunt încă recunoscute date concrete despre o relaţie cauzală dintre diminuarea brutală a estrogenilor post-partum, pe de o parte, şi variaţiile prolactinei şi cortizolului, pe de alta şi apariţia simptomatologiei clinice de natură afectivă.

În cadrul unei vulnerabilităţi complexe (biologice, psihologice, psiho-sociale) a femeilor la care se dezvoltă aceste tulburări, rămân clar implicaţi următorii factori de risc:

– antecedentele psihiatrice de boală afectivă (70-90% probabilitate de reapariţie a psihozelor post-partum). Femeile cu antecedente de depresie majoră/boală afectivă bipolară riscă în proportie de 30-50% să facă o tulburare afectivă în post-partum, după cum un factor de risc demonstrat rămâne şi depresia din timpul sarcinii;

– istoric familial de boli psihice;

– absenţa suportului social (familie dezorganizată, conflicte maritale, dificultăţi în îngrijirea nou-născutului);

– evenimente negative de viaţă în timpul sarcinii şi după naştere.

Forme clinice şi evoluţie

Depresia tranzitorie post-partum apare la 2-3 zile după naştere (depresia de ziua a 3-a – „third-day blue"/simptome depresive post-partum) la 50-80% din lehuze

şi este considerată o modificare normală a post-partum-ului (prin depleţie DA-ergică), dacă nu depăşeste în durată două săptămâni. Constă în depresie uşoară, labilitate afectivă, iritabilitate, plâns nemotivat. Când depăşeşte 2 săptămâni, reprezintă debutul depresiei (majore) post-partum.

Depresia post-partum apare la 10-15% din lehuze, debutul situându-se la 60% dintre ele în primele 6 săptămâni ale puerperiului. Criteriile DSM-IV situează această perioadă a debutului în primele 4 săptămâni de post-partum. Evoluţia tabloului de depresie majoră durează între 3-14 luni (v. cap. Tulburări afective).

Psihoza post-partum apare la 0,1-0,2% din femeile care au născut, cu debut acut în primele 2-3 zile ale puerperiului, astfel încât constituie o urgenţă psihiatrică datorită, în primul rând, faptului că starea psihotică a pacientei poate pune în pericol viaţa nou-născutului.

Simptomele pot fi dominate de o stare confuzivă, halucinaţii şi pseudohalucinaţii, delir de persecuţie/vinovăţie/relaţie etc., labilitate dispoziţională, hetero-agresivitate, tentative autolitice, irascibilitate, agitaţie psiho-motorie.

Tratament

Farmacoterapia antidepresivă (fluoxetina, sertralina, venlafaxina) va fi iniţiată cu prudenţă de către medicul psihiatru, în funcţie de severitatea simptomelor depresive, informaţiilor existente despre eficienţa răspunsului terapeutic la administrări anterioare ale antidepresivelor la aceeaşi pacientă. În cazul coexistenţei mai multor factori de risc la o aceeaşi femeie (antecedente de depresie majoră recurentă sau depresie post-partum), se va evalua oportunitatea iniţierii profilactice, din timp, a tratamentului antidepresiv. În acest context, tratamentul profilactic cu săruri de litiu poate fi util, cu condiţia de a se suprima alăptarea la sân. Litiul se poate acumula până la niveluri cu 50% mai mari decât la mame, în plasma copiilor alăptaţi cu lapte matern. În depresia severă post-partum psihotică, se recomandă terapia electroconvulsivantă. Tratamentul hormonal estrogenic poate fi benefic, alături de antidepresive. În toate cazurile, se va considera necesitatea întreruperii alăptării la sân prin consult interdisciplinar al obstetricianului, psihiatrului, endocrinologului.

Bibliografie

Goldberg R.J. – Ghid clinic de psihiatrie, Ed ALL, Bucureşti, 2001.
Prelipceanu D. – Note de curs, Infomedica, Bucureşti, 2003.

Tulburări psihice asociate unor boli somatice

D. Prelipceanu

Vom menţiona în acest capitol ceea ce DSM IV-TR include sub titlul „tulburări psihice datorate unei condiţii medicale generale" capitol care cuprinde „simptome psihiatrice considerate a fi consecinţa directă, fiziologică a unei condiţii medicale" (p.165), nepsihiatrice.

Criteriile pentru ca o tulburare să poată fi inclusă în această categorie:

– să fie consecinţa etiopatogenică directă a unei boli somatice diagnosticate;

– să nu se datoreze unei alte boli psihice;

– să nu apară doar în cursul evoluţiei unei stări de *delirium* (tulburare de conştiinţă, la care se asociază tulburări cognitive);

– să nu întrunească criteriile de diagnostic pentru demenţă;

– să nu se datoreze uzului unei substanţe psiho-active.

Lishman (1998) listează caracteristicele unei tulburări psihiatrice secundare unei boli somatice:

- debut după vârsta de 40 de ani;
- debutul simptomelor psihice: să fie concomitent cu o boală majoră; cu administrarea unui medicament recunoscut pentru riscul de a genera simptome/ sindroame psihiatrice; să apară brusc la un pacient fără istoric cunoscut de boală psihică sau în absenţa unui stresor semnificativ;
- pacientul să utilizeze abuziv substanţe psiho-active;
- să utilizeze OTC-uri/să practice auto-medicaţia;
- tratamentele psihiatrice să nu dea nici un rezultat;
- să existe antecedente heredo-colaterale de: afecţiuni degenerative/familiale/metabolice (diabet, anemie pernicioasă);
- tabloul psihic să se caracterizeze prin: tulburări de conştiinţă; status mental fluctuant, cu evoluţie episodică sau recurentă; semne de deteriorare cognitivă; să fie prezente halucinaţii vizuale, tactile, gustative, olfactive;

• la examenul somatic să fie prezente: semne de disfuncţie la nivelul unor organe; semne neurologice de focar; semne de disfuncţie subcorticală (bradilalie, tulburări motorii, ataxie, incoordonare motorie, tremor, mişcări coreice, disartrie); semne de disfuncţie corticală (disfazii, apraxii, agnozii, deficite vizuo-spaţiale, senzaţii alterate de percepţie prin integrare corticală defectuoasă); incontinenţă sfincteriană; -aparenţa neîngrijită, igienă deficitară.

Pentru a păstra simetria taxonomică, DSM IV-TR inventariază lista tuturor tulburărilor psihice primare şi la acest capitol, denumit în tratatele clasice de psihiatrie „somatogenii"/tulburări psihice secundare unei cauze organice/„organogenii"/ tulburări simptomatice, pornind de la realitatea clinică a unicităţii sindromatice psihiatrice în diferitele ipostaze etiologice, realitate observată, descrisă şi clasificată în psihopatologia clinică. Aşa încât vom întâlni în diferitele boli somatice (tumori, traumatisme, infecţii, epilepsie) tulburări psihice de tip psihotic, afectiv, anxios, confuziv-delirant, amnestic, disfuncţional sexual, sau tulburări de somn. DSM IV-TR inventariază aici şi sindromul catatonic şi tulburările de personalitate induse de o boală somatică ca sindroame (şi nu „tulburări" constituite) posibile în cadrul acestor etiologii.

De altfel, diagnosticul diferenţial al oricărei boli psihice se face pornind de la această dublă posibilitate etiologică, „primară" şi „secundară" (somatică) prin eliminarea, de la bun început, a posibilelor cauze „secundare". Algoritmul diagnostic psihiatric, datorat marelui psihopatolog Kurt Schneider, rămâne la fel de actual ca şi în urmă cu mai bine de o jumătate de secol, când acesta l-a enunţat, fiind însuşit şi de DSM IV-TR:

DSM IV-TR listează următoarele sindroame psihiatrice de origine organică:

a) Sindroamele cognitive:
   - *delirium* de cauză organică
   - tulburare amnestică de cauză organică
   - sindrom demenţial

b) Tulburări schizofreniforme şi alte sindroame organice psihiatrice:
   - tulburarea psihotică organică

c) Tulburări afective:
   - tulburarea afectivă organică

d) Tulburări anxioase:
   - tulburarea anxioasă organică

e) Tulburări sexuale:
   - disfuncţie sexuală organică

f) Tulburări de somn pe fond organic.

DSM IV-TR inventariază, de asemenea, şi categorii diagnostice care nu întrunesc criteriile unei tulburări psihiatrice ca atare:

a) Tulburarea catatonică organică

b) Schimbări de personalitate datorate unor afecţiuni organice (anterior denumite în DSM III – „sindroame organice de personalitate" sau în terminologia utili-

zată la noi, uneori şi în prezent, „stări psihopatoide" prin analogie cu psihopatiile ca tulburări de dezvoltare a personalităţii, dar în acest caz de etiologie organică obiectuală).

Pentru a efectua însă un diagnostic diferenţial cât mai complet, examenul clinic general, cu accent pe examenul neurologic, alături de o cât mai completă anamneză sunt obligatorii. Examenul (interviul) psihiatric nu este decât ultima etapă a examinării oricărui pacient presupus a avea tulburări psihiatrice, indiferent unde are loc consultaţia (cabinetul de medicină generală, camera de gardă de orice specialitate, cabinetul psihiatric, serviciul de terapie intensivă).

Redăm mai jos o listă a semnelor şi sindroamelor psihiatrice întâlnite în patologia psihiatrică organică şi unele caracteristici ale lor în contextul acestei etiologii:

a) Tulburări cognitive, mnestice şi operaţionale ale gândirii: perseverarea (este un semn extrem de sensibil care apare chiar în disfuncţiile intelectuale tranzitorii şi uşoare, ca de exemplu în beţia acută, care semnalează dificultatea desfăşurării fluente a fluxului ideativ-verbal şi apariţia unei stagnări, chiar „intoxicări" cu aceeaşi idee, frază, sintagmă verbală etc.):

- *black-out*-ul (episod discret de amnezie anterogradă, fără afectarea mneziei de lungă durată, care apare în intoxicaţiile acute cu alcool sau benzodiazepine cu acţiune rapidă şi scurtă, ca alprazolamul sau triazolamul);
- diminuarea atenţiei voluntare;
- amnezie de fixare (anterogradă), consecutivă tulburării de atenţie;
- pierderea flexibilităţii ideative şi a capacităţilor operaţionale simple ale gândirii;
- reducerea vocabularului, utilizarea de clişee verbale;

b) Alterări ale conştienţei (apariţia unor episoade confuzionale, chiar de scurtă durată) ca, de exemplu, confuzia nocturnă a vascularilor cerebrali, însoţită uneori de agitaţie, chiar violenţă, sau scurte episoade de delirum motivaţional la alcoolicii cronici care se „dreg" pentru a-şi reveni la primele ore ale dimineţii;

c) Alterări ale personalităţii (comportament dezinhibat, impulsiv, „pseudopsihopatic" la orice sindrom orbito-frontal post-traumatic sau tumoral). Alte alterări ale personalităţii apar progresiv în timp, pe durată de luni, ca de exemplu în sindroamele de convexitate cerebrală (sindromul „apatetic", Cummings, 1985) cu instalarea unei stări de indiferenţă, întrerupte brusc de răbufniri acute heteroagresive, dezinhibate, care conferă acestor pacienţi un mare coeficient de violenţă şi periculozitate;

d) Halucinaţiile vizuale sunt: zooptice în *delirium tremens*, în contextul tulburării de conştiinţă, anxiogene, fluctuante odată cu variaţiile perturbării conştiinţei; complexe, animate, mobile, pe fond de claritate a conştiinţei, cu durată de ore-zile în halucinoza Wernicke, halucinoza pedunculară (secundară accidentelor ischemice, tumorilor de trunchi cerebral, punte, mezencefal). Halucinaţiile care însoţesc o epilepsie simptomatică focală sunt relativ clare dacă focarul este situat parietal sau temporal,

difuze în localizarea occipitală şi pot apărea pre-, postcritic, dar şi intra-ictal, în cazul manifestărilor de tip parţial (cu manifestări senzoriale simple şi complexe). În cazul afectării focale a ariilor occipitale interesate în integrarea corticală a analizatorului vizual apar halucinaţii micro-, macropsice/metamorfopsii/poropsii însoţite de sincope de conştiinţă, devieri ale extremităţii cefalice sau ale globilor oculari;

e) Apariţia unei dispoziţii depresive (depresia este prima manifestare clinică în carcinomul pancreatic, depresia din hipotiroidism), anxioase şi labile (patologie vasculară cerebrală, labilitatea afectivă a epilepticului).

Ideile delirante pot apărea, fără să fie frecvente, în scleroza multiplă, boala Alzheimer, demenţa vasculară, epilepsia temporală, encefalopatia post-TCC, tumorile cerebrale, demenţa Huntington şi, mai rar, în boala Parkinson (când apar totuşi, pot fi datorate efectului secundar al anticolinergicelor sau L-dopa). Ele sunt însă frecvente în toate formele de *delirium*. Ideile delirante se întâlnesc mai des în afectarea regiunilor parietale dreaptă (pot apărea şi halucinaţii vizuale) sau stângă (când se asociază cu afazie receptivă Wernicke). De asemenea, ideile delirante mai apar în leziunile ganglionilor bazali în general şi în special ale nucleului caudat. Ca principiu general sunt mai frecvente în leziunile bilaterale decât în cele unilaterale.

Orice clinician confruntat cu o problematică psihiatrică ce evoluează – cu probabilitate – pe fond organic va parcurge un diagnostic diferenţial structurat pe următoarele capitole:

1. Boli infecţioase:
   - meningite acute/cronice
   - SIDA
   - encefalopatie cu herpes simplex
   - rabie
   - encefalită/encefalopatie cronică din boala Lime
   - neurosifilis (PGP)
   - boli virale prionice (panencefalita suborganică subacută, boala Creutzfeldt-Jakob)
   - infecţii bacteriene sistemice (în special pneumonie) şi viremie
   - tuberculoză
   - hepatita virală
   - mononucleoza infecţioasă
2. Epilepsia (depresie, anxietate, stări psihotice, epileptică iniţiată de violenţă)
3. Boli carenţiale:
   - pelagră
   - sindromul Wernicke-Korsakoff (alcoolism cronic)
   - anemie megaloblastică
4. Encefalopatii metabolice:
   - hepatică
   - insuficienţă renală

- hipoglicemică
- cetoacidoză diabetică
- porfiria acută intermitentă

5. Boli endocrine:
   - hipo-, hipertiroidism
   - hipo-, hiperparatiroidism
   - bolile Addison, Cushing, Sheehan
   - hipo-, hiperglicemie
   - diabet zaharat
   - panhipopituitarism
   - feocromocitom
   - sarcină
6. Boli demielinizante:
   - scleroză multiplă
   - scleroză laterală amiotrofică
7. Boli cerebro-vasculare:
   - AVC *(stroke)*
   - demenţă multiinfarct,
   - ASC
8. Neoplasme:
   - cerebrale (glioame, meningioame)
   - sindroame paraneoplazice
   - carcinom pancreatic, pulmonar
   - chisturi coloide intraventriculare (V III)
   - tumori endocrine
9. Intoxicaţii acute:
   - CO, Pb, Hg, droguri „recreaţionale"
10. Boli degenerative:
    - bolile Parkinson, Huntington, Wilson
11. Boli imunitare:
    - SIDA, LES, SM, PR
12. Traumatisme cerebrale:
    - plăgi penetrante
    - comoţie, contuzie (sindrom postcontuzional)
13. Tulburări metabolice şi sistemice:
    - perturbări hidrice şi electrolitice (sindromul secreţiei inadecvate de ADH)
    - encefalopatie hepatică
    - uremie
    - porfirie
    - hipoxemie
    - hipotensiune
    - encefalopatie hipertensivă

14. Boli nutriţionale:
   - anemia pernicioasă
   - pelagra
   - anemia megaloblastică
   - deficitul de metale cu niveluri mici în organism (zinc, magneziu)
   - malnutriţie şi deshidratare, nespecifice.

Caracteristicile clinice ale celor mai frecvente tulburări psihiatrice organice sunt prezentate în paginile următoare.

TULBURĂRI PSIHICE ÎN BOLILE INFECŢIOASE

Infecţia HIV se însoţeşte de următoarele sindroame psihiatrice:

- sindroame cognitive (sau psiho-organice): scăderea atenţiei, capacităţii de concentrare, de fixare mnezică, a performanţelor vizuo-spaţiale; la acestea se pot adăuga în timp deficite motorii cu diminuarea controlului fin şi al vitezei mişcărilor, realizându-se sindromul cognitiv-motor;
- sindromul demenţial, care asociază şi semne neurologice (ataxie, hipertonie, incontinenţă sfincteriană, parapareze). Evoluţia este rapidă, cu exit în decurs de 4-5 luni;
- sindroame afective (depresive, mai rar maniacale/hipomaniacale);
- episoade psihotice care sunt rare, în fazele avansate ale bolii.

Pe lângă simptomele psihiatrice datorate infecţiei ca atare, nu trebuie uitat că la aceşti pacienţi se suprapun şi simptomele datorate patologiei multiple asociate, secundare consecinţelor infecţiei la nivelul diferitelor sisteme afectate (tulburări metabolice, endocrine, tumori, infecţii oportuniste), precum şi efectelor secundare ale medicaţiilor administrate. Tulburările psihice iatrogene se datorează AZD (Zidovudin) sau antimicoticelor, cortizonului şi constau în tulburări afective (depresii, respectiv stări hipomaniacale, anxietate, insomnii). Datorită acestui cumul de factori prezenţa, severitatea şi localizarea anatomo-patologică a leziunilor nu corelează cu intensitatea simptomatologiei psihice, care poate îmbrăca forma deficitelor cognitive (atenţie, concentrare, fixare mnezică, performanţe vizuo-spaţiale), motorii (pierderea vitezei şi fineţei executării actelor motorii), deficitului demenţial (diminuarea/pierderea memoriei imediate, dificultăţi în găsirea cuvintelor, diminuarea capacităţii funcţiilor executive), stărilor depresive cu tendinţa la retragere socială, reactivarea consumului de substanţe psiho-active, hetero-agresivitate faţă de personalul medical, tentative suicidare în contextul unor idei de culpabilitate.

Meningitele cronice. Meningita tuberculoasă este recunoscută pentru dificultatea cu care este diagnosticată de către clinicieni din cauza evoluţiei ei insidioase.

Constituie 5% din localizările extrapulmonare ale tuberculozei, apare mai frecvent la copii şi vârstnici. Debutează insidios, rareori acut. Simptomatologia somatică este nespecifică: cefalee, scădere ponderală, subfebrilităţi. Semnele de iritaţie meningiană şi febra apar tardiv, ceea ce îngreunează diagnosticul. În prezenţa tabloului psihiatric evocator al unei cauze primare organice (dificultăţi de concentrare a atenţiei, de fixare mnezică, fatigabilitate, iritabilitate, somnolenţă profundă, letargică, alternând cu stări de obnubilare, apatie, sau scurte episoade confuzionale) asociat simptomelor somatice se va insista în tentativele de clarificare a diagnosticului prin examene fizice generale şi paraclinice repetate. Examenul LCR va evidenţia valori crescute pentru elementele celulare (pleiocitoză), proteinorahie, glicorahie, dar scăzute pentru clorurorahie; examenul bacterioscopic va evidenţia prezenţa bacilului Koch în văl, având avantajul rapidităţii faţă de izolarea lui în culturi. Reacţia la tuberculină poate fi edificatoare.

Encefalitele apar în cadrul unei infecţii virale primare a creierului/ în cadrul unei complicaţii a unei meningite bacteriene, septicemii, abces cerebral. Pot apărea encefalite în infecţia cu virusul herpes simplex, gripă, rujeolă, rubeolă, după vaccinări. Simptomatologia combină semne ale creşterii presiunii intracraniene (cefalee, senzaţie de greaţă, vomă în jet) cu cele de focar (crize epileptiforme apărute) şi cele psihice (sindrom psiho-organic acut, cu confuzie, iluzii vizuale, halucinaţii).

Encefalita cu herpes simplex prezintă localizări predominant în zona inferomedială a lobului frontal şi în lobul temporal şi se manifestă prin anosmie, halucinaţii olfactive, gustative. Întrucât este afectată zona circuitului limbic pot apărea episoade psihotice, comportamente bizare, crize epileptiforme simple şi complexe, iar modificările de personalitate, labilitatea afectivă, deficitul cognitiv apărute în perioada acută pot persista ca sechele.

Abcesul cerebral, secundar unor focare extracerebrale (mastoidite, infecţii ale urechii medii, ale sinusurilor nazale, ale unor traumatisme cranio-cerebrale penetrante, abcese pulmonare etc.), de multe ori greu de depistat, se instalează de obicei rapid, cu o simptomatologie neurologică de focar, cefalee, crize convulsive simptomatice, edem papilar. Dacă dezvoltarea lui este insidioasă, predomină o simptomatologie psihică de tip sindrom psiho-organic acut (confuzie febrilă, incoerenţă, halucinaţii) în absenţa edemului papilar şi a semnelor de focar, care apar mai târziu.

Bolile prionice

Boala Creutzfeldt-Jakob este o demenţă rară (incidenţă 1:1 000 000), cu evoluţie subacut-progresivă, cu debut, de regulă, la 50-70 de ani (poate apărea la orice vârstă) şi exit în 6 luni-2 ani. Ca şi boala *kuru* este o encefalopatie spongiformă subacută provocată de prioni, proteine membranare celulare (PrPc), îndeosebi neuronale care, în anumite condiţii, devin patogene, căpătând rolul de agenţi infecţioşi proteici auto replicanţi (subvirali, lipsiţi de acid nucleic); gena codantă pentru sinteza prionilor se află pe braţul scurt al cromozomului 20 într-o copie unică, denumită PRNP, iar o proteină izomorfă (PrPsc) a PrPc devine la un moment dat anormală (nu se ştie prin ce mecanism), căpătând proprietăţi infectante şi generând o

afecţiune prionică. Rolul fiziologic al PrPc (şi implicit a PRNP) rămâne necunoscut. Nu se cunoaşte nici mecanismul prin care proteina izomorfă PrPsc generează degenerescenţa neuronală din bolile prionice. Boala Creutzfeldt-Jakob se manifestă clinic iniţial printr-un sindrom psihiatric (fatigabilitate, letargie, depresie) după care apar ataxia, mioclonii, semne piramidale şi extrapiramidale, LCR normal, EEG cu complexe *sharp-waves* trifazice periodice. S-a descris recent – în Anglia – o variantă a bolii, cu debut în jurul vârstei de 27 de ani („boala vacii nebune") care asociază înaintea deteriorării cognitive şi a instalării semnelor neurologice un tablou psihiatric mai pregnant. Infecţia prionică poate incuba timp de decenii înaintea ecloziunii simptomelor. Contaminarea se face probabil prin contacte tisulare directe (transplant de cornee, administrarea hormonului uman de creştere, înainte de a fi fost sintetizat), dar se consideră – în 5-15% din cazuri – că există şi un model de transmisie familial (fie prin susceptibilitate genetică la infecţie, fie prin transmisie verticală). Singurul agent terapeutic cu oarecare efect sporadic este amantadina (Symmetrel).

***Delirium*-ul febril şi infecţios**

În stările febrile pot apărea episoade de deteriorare a conştienţei de tip *delirium* care evoluează concomitent cu febra, fiind deci mai accentuate dimineaţa şi seara. Când febra e mare, se pot suprapune chiar scurte episoade de agitaţie psihomotorie, cu anxietate critică şi trăiri oneroide (ca de amestec al trăirilor din vis cu cele din realitate). În cadrul acestor episoade scurte, apar halucinaţii şi iluzii vizuale patologice, realizându-se chiar stări de stupor confuzional, cu mutism akinetic. Pacientul poate solilocva sau trăi episoade de depersonalizare, derealizare, modificări de schemă corporală. Episoadele de *delirium* febril pot fi urmate sau nu de amnezie lacunară a episodului. Importanţa lor evolutivă constă în faptul că pot oculta, datorită dramatismului manifestărilor, dezvoltarea unui proces meningo-encefalitic, de aceea examinarea neurologică a pacientului se impune, dar este adesea dificilă datorită stării de agitaţie anxioasă.

Delirul infecţios este destul de asemănător cu cel febril, dar evoluează relativ independent de febră, care totuşi îl poate accentua. Însoţeşte infecţiile cerebrale (meningite, encefalite, abcese cerebrale), fiind mai frecvent la copil. În prezent, evoluţia este cupată de accesul facil la medicaţia antibiotică.

Paralizia generală progresivă (PGP) este una dintre formele neurosifilisului parenchimatos, alături de tabes (meningo-radiculonevrita posterioară luetică) şi atrofia optică luetică. Incidenţa sifilisului este în prezent în creştere în lumea întreagă, în special în ultimele două decenii, datorită – printre altele – creşterii constante a SIDA. Neurosifilisul (care mai cuprinde formele meningiene şi vasculare) constituie forma tardivă (terţiară) a infecţiei luetice, iar tabesul ar fi – după unii autori – un stadiu premergător al PGP (meningo-encefalita subacută/cronică difuză luetică). PGP (stadiul cuaternar al sifilisului) apare la circa 20 de ani după infecţia primară, la aproximativ 10% dintre pacienţii netrataţi. Raportul bărbaţi:femei este de 4:1. La pacienţii care au urmat antibioterapia, tabloul clinic este în bună parte modificat comparativ cu cel clasic, fiind mai şters. PGP debutează sub mai multe forme –

scăderea activităţii intelectuale, tulburări de comportament, tulburări de etică/acte medico-legale, simptome expansive cu planuri măreţe, extravagante, cu autostimă crescută, simptome paranoide, simptome depresive sau semne neurologice (tremurături, ticuri, disartrie). În general, tabloul clinic este al unei demenţe cu debut rapid de tip psihotic (idei delirante expansive megalomanice absurde şi ridicole, incoerente, altruiste, labile, mai rar depresive, de ruină, persecuţie, prejudiciu, hipocondriace, însoţite sau nu de halucinaţii), evoluţie intersectată de episoade confuzionale, pe fondul unei deteriorări cognitive evidente şi progresive. Afectivitatea este extrem de labilă, de aspect pseudo-bulbar, instinctele se degradează (bulimie, coprofagie), apar tulburări de comportament (irascibilitate cu hetero-agresivitate, furt fără mobil, exhibiţionism, atentate la pudoare, scandaluri). Activitatea este dezordonată, nesusţinută, fără randament, pacienţii fiind lipsiţi de voinţă şi motivaţie. Sindromul neurologic etalează: semnul Argyll Robertson (păstrarea reflexului de acomodare la distanţă, dar dispariţia reacţiei la lumină, la care se adaugă mioză, anizocorie, contur neregulat al pupilelor), tremor, disartrie, ROT vii, polikinetice, eventual cu clonus al rotulei şi piciorului, semnul pastilei al lui Obregia, tic esofagian, mişcări de masticaţie, bruxism, toate exagerate de mişcări.

Diagnostic clinic

Diagnosticul clinic este important pentru că uneori examenul LCR poate fi negativ, ceea ce nu exclude diagnosticul de PGP. De obicei, proteinorahia ajunge la valori de 0,8-1,2 g‰, cresc glicorahia, clorul şi fosforul. Reacţia Guillain-Laroche cu benzoe coloidal este pozitivă, de tip paralitic, cu precipitare în primele tuburi, ca şi reacţiile Pandy şi Nonne-Appelt. Elementele celulare cresc mult (75-150/mm^3, faţă de normalul de 1-3/mm^3). Testul de absorbţie fluorescentă a anticorpilor treponemei este relevant chiar când numărul treponemelor este scăzut în LCR. Reacţia VDRL, testul de hemaglutinare a treponemelor sunt, de asemenea, utile.

Tratament

Tratamentul psihiatric este simptomatic şi etiologic: - penicilina (12-24 mil. u.i., timp de14 zile, parenteral), asociată eventual cu medicaţie cortizonică pentru evitarea reacţiei Herxheimer, poate sista progresia rapidă a bolii. La pacienţii alergici la penicilină se poate administra tetraciclină -2 g/zi timp de 30 de zile sau eritromicină aceleaşi doze, acelaşi interval. O importanţă deosebită o are profilaxia infecţiei sifilitice prin educaţia populaţiei, depistarea şi tratarea bolnavilor şi contacţilor, profilaxia sifilisului congenital prin tratarea mamelor diagnosticate în timpul sarcinii.

TULBURĂRI PSIHICE DUPĂ TRAUMATISMELE CRANIO-CEREBRALE (TCC)

Clasificarea anatomo-clinică diferenţiază următoarele consecinţe ale TCC (Arseni, Oprescu, 1972):

– *tulburări post-traumatice imediate:* a) primare (comoţia cerebrală, contuzia cerebrală, dilacerarea cerebrală); b) secundare (hematom subdural, epidural, parenchimatos, fistule LCR); c) subsecvente (edemul cerebral, colapsul cerebro-ventricular);

– *tulburări post-traumatice tardive* (encefalopatia post-traumatică cu scleroza atrofică a unor zone cerebrale sau/şi cicatrice meningo-cerebrale şi leziuni localizate).

Tulburările post-traumatice imediate

Tulburările post-traumatice imediate sunt însoţite, din punct de vedere psihiatric, de modificări tranzitorii ale conştiinţei, specifice stării de şoc post-traumatic, cu excepţia traumatismelor grave, cu dilacerare cerebrală, în care destructurarea conştiinţei duce rapid la instalarea stării comatoase. Aceste tulburări sunt asistate în primele zile în servicii neurochirurgicale/ATI. Gradul de perturbare a conştienţei din stările confuzionale post-traumatice imediate poate fi apreciat prin intermediul scalei Glasgow care estimează cantitativ şi starea neurologică a bolnavului. Scorul de 3-8 semnifică injurie cerebrală gravă, scorul 9-12, moderată şi 13-15, medie. La ieşirea din starea de şoc post-traumatic mai pot persista stări confuzionale mai uşoare, dezorientare, agitaţie, amnezii anterograde (de fixare), stupor, care au un caracter subacut. În cazul leziunilor grave (leziuni structurale cerebrale, edem cerebral, dezechilibru hidro-electrolitic, hipoxie secundară prelungită, crize convulsive secundare, infecţii supraadăugate) sau al coexistenţei unor alţi factori (impregnare cu substanţe psiho-active, steroizi, vârsta a III-a), poate apărea delirium.

Vârsta peste 60 de ani, polipragmazia preexistentă, boli somatice, lezarea nucleilor bazali sau a emisferului drept constituie tot atâţia factori agravanţi ai stării post-traumatice imediate şi tardive. Poate apărea şi o amnezie antero-retrogradă, dar se conservă – surprinzător – memoria de lucru. Se consideră că durata amneziei post-traumatice este un index al severităţii lezării post-traumatice a creierului; poate fi evaluată cu testul Galveston pentru orientare şi amnezie care cuantifică orientarea auto- şi allo-psihică şi acurateţea percepţiei împrejurărilor TCC, precum şi a consecinţelor sale. Pe de altă parte, s-a obiectivat corelarea direct proporţională a duratei amneziei cu gradul invalidării (deteriorării) cognitive, a resurselor de reintegrare profesională şi a severităţii schimbărilor de personalitate (din cadrul sindromului organic post-TCC de personalitate).

Pierderea cunoştinţei este consecinţa interesării trunchiului cerebral, sistemului limbic, ariilor 13-14 orbitale, polilor temporali, iar tulburările confuzionale profunde, sindromul apalic (areactivitate la stimuli externi, exceptându-i pe cei dureroşi, apatie, pronostic sever, descris la copii) şi mutismul akinetic urmează interesării mezencefalice. Lezarea structurilor diencefalice şi temporale (corpi mamilari, fornix, hipocamp) generează sindromul amnestic Korsakoff.

Tulburările psihice post-traumatice tardive (cronice)

Encefalopatia post-TCC este o noţiune anatomo-patologică reprezentată de sechelele structurale tardive din creier, care au o evoluţie lent progresivă şi ireversibilă: aderenţe meningeale, destructurări neuronale, perturbări circulatorii vasculare şi ale LCR, reacţii sechelare conjunctivo-gliale, cu constituirea de cicatrice.

Din punct de vedere psihiatric, interesează secvenţialitatea temporală a consecinţelor clinice ale leziunilor tardive, ireversibile (cronice) post TCC şi sindroamele prin care se manifestă.

Tulburările cognitive sunt cele mai importante consecinţe cronice ale TCC severe sau chiar moderate. Cu cât leziunile sunt mai ample, cu atât deficitul cognitiv va fi mai profund. Se exclud, în general, în absenţa unor factori de risc preexistenţi, comoţiile în care tulburările amnestice sunt limitate şi reversibile (de obicei în ore-zile).

Se manifestă ca diminuarea concentrării atenţiei, dar şi a atenţiei spontane vizuo-spaţiale. La o treime din cazurile cu TCC cu leziuni severe coexistă tulburări afazice care se remit sub tratament de reabilitare, la majoritatea dintre ei, în primul an. Anomia, pierderea coerenţei semantice şi a discursului narativ, aprosodia sunt frecvente şi reduc capacitatea de comunicare prin dezorganizarea limbajului. Funcţiile adaptative nu fac faţă solicitărilor unor sarcini noi, datorită diminuării capacităţii funcţiilor executive (gândire sărăcită, rigidă, redusă posibilitate de rezolvare a problemelor, de stabilire a obiectivelor şi planificare a acţiunilor, selecţionare a celor mai convenabile soluţii şi monitorizare a propriilor comportamente), care ar fi consecinţa dereglării căilor fronto-subcorticale. Când leziunea frontală este importantă, se observă anosognozia (negarea deficitelor), ceea ce scade complianţa la intervenţiile de recuperare.

Localizarea leziunii post-TCC este responsabilă de apariţia unor tulburări caracteristice care apar în fundalul sau prim planul tabloului clinic, indiferent de forma sindromului psihiatric. Nu trebuie uitat că aceste modificări trebuie inventariate şi izolate din complexul sindromatic, indiferent care ar fi acesta. Astfel, afectarea lobului frontal se însoţeşte de tulburări de atenţie, inhibiţie comportamentală/ comportament inadecvat cu heteroagresivitate, hipersexualitate, indiferenţă la mediu

şi ignorarea exigenţelor acestuia, apatie, indiferenţă, retragere socială. Leziunea lobului temporal generează focare epileptice, elaţie, crize de furie, logoree, hiperreligiozitate, rigiditate moralizatoare.

Demenţa este rară şi constă în accentuarea până la dizabilitate incapacitantă a tulburărilor cognitive de mai sus, după circa 6 luni de la TCC, cu asocierea unor simptome neurologice (hipertonii, paralogii, afazie) şi psihice (mutism akinetic, sindrom apalic, dezinhibiţii comportamentale impulsive care pot ocupa primul-planul tabloului clinic). Diagnosticul diferenţial se face cu hematomul cronic subdural, care prin compresiune mimează o demenţă, sau cu hidrocefalia cu presiune normală care poate apărea tot în context post-traumatic; ambele pot fi rezolvate chirurgical.

Epilepsia post-traumatică (crizele comiţiale simptomatice post-TCC) apare după 6 luni de la TCC ca urmare a focarului epileptogen constituit de cicatricele sau de scleroza difuză/focală meningocerebrale. Se manifestă de obicei prin crize GM rezistente la medicaţia specifică datorită slabei vascularizări a zonei focarului epileptogen secundar, care nu permite o concentraţie utilă locală a agentului anticonvulsivant. De multe ori, apare pe fondul encefalopatiei post-TCC care asociază sindromul organic de personalitate sau demenţa post-TCC.

Modificările de personalitate constau în schimbarea evidentă a comportamentului şi personalităţii individului la aproximativ 6 luni după TCC semnificative (cu comă post-contuzională, amnezie secundară, instalarea unei deteriorări cognitive cronice). Subiecţii devin extrem de iritabili, capricioşi, anxioşi, infantili, dezinhibaţi, revendicativi, heteroagresivi, conflictuali, fug de acasă, comit delicte. DSM IV-TR descrie următoarele tipuri: labil, dezinhibat, agresiv, apatic, paranoid, mixt (combinat), nespecificat. Tulburările de comportament dezinhibat, antisocial, hipersexual sunt secundare lezării orbito-frontale, cele apatice leziunilor medio-frontale şi cele heteroagresive cu slab control al impulsurilor, leziunilor temporale anterioare.

Tulburările depresive secundare TCC constau în depresii minore (la o lună - un an de la TCC) şi majore (debutate în anul următor TCC). Ar fi mai frecvente la cei cu leziuni în emisfera dreaptă – frontale sau parietale. De asemenea, studii recente implică zona frontală dorso-laterală stângă şi ganglionii bazali stângi.

Depresiile cu debut tardiv după TCC nu ar mai respecta aceste corelaţii topografice, valabile pentru depresiile debutate precoce (o lună sau puţin mai mult post-TCC), acestea fiind se pare determinate de factori psiho-sociali legaţi de afectarea statutului familial, ocupaţional, social şi care au ca efect, pe termen lung, instalarea depresiei.

Mania post-TCC s-ar asocia cu epilepsia simptomatică de tip parţial complex de lob temporal. Ar afecta 9% din post-traumatizaţi în anul următor TCC şi s-ar datora

unor leziuni bazale, ceea ce se confirmă şi în mania post-*stroke* (şi aceasta cu incidenţă scăzută).

Tulburările anxioase secundare se manifestă prin anxietate generalizată, cu răsunet vegetativ, obsesii, compulsii, crize anxioase de tip atac de panică, simptome de tipul tulburării de stres posttraumatic (coşmaruri, *flash back*-uri legate de traumă), insomnii, iritabilitate, izbucniri necontrolate la stimuli anodini, evitarea circumstanţelor evocatoare ale traumatismului. Se asociază sau nu depresiei simptomatice post-TCC. La soldaţii din Vietnam cu plăgi penetrante s-au asociat leziunilor orbitofrontale drepte.

TULBURĂRI PSIHICE ÎN AFECTĂRILE NEUROLOGICE

Tulburări psihice în afectările neurologice motorii

Aceste tulburări apar atât în entităţi neurologice (boala Parkinson, boala Wilson, boala Huntington), cât şi în sindroame iatrogene (parkinsonismul neuroleptic).

Substratul morfo-funcţional al acestor tulburări rezidă în componentele motorii, oculo-motorii, limbice şi prefrontale ale buclelor aferente şi eferente cortico-striato-talamico-cerebeloase care asigură conexiunea dintre regiunile corticale anterioare şi talamus (via „striaţi"). Nucleii bazali şi talamusul modulează activitatea corticală, neuromediatorii implicaţi fiind GABA, glutamatul, 5-HT, NA, DA, ACH, cu acţiuni inhibitorii şi excitatorii. La nivelul nucleilor striaţi şi talamusului sunt integrate şi semnalele cerebeloase, ceea ce permite nucleilor bazali să controleze mişcările fine motorii, facilitând/suprimând unele semnale motorii. De aceea, leziunile acestor zone, cu răsunet clinic predominant motor, asociază şi tulburări psihice (cognitive, emotive, testarea realităţii) de care sunt răspunzători atât neuromediatorii implicaţi, cât şi zonele respective (corticale anterioare, aria tegmentală ventrală, nucleul *accumbens*, cortexul entorinal, hipocampul). De aceea, severitatea tulburărilor motorii poate varia în funcţie de nivelul stresului emoţional al pacienţilor.

BOALA PARKINSON

Prezintă o gamă largă de tulburări psihice: afective (depresive, maniforme, mixte), psihotice (halucinaţii, idei delirante, *delirium*), demenţă, asociate simptomelor motorii clasice: bradikinezie, rigiditate, tremor, tulburări specifice de mers şi posturale. Circa 50% dintre pacienţi sunt depresivi (în general datorită depleţiei de DA în

neuronii ariei tegmentale ventrale care proiectează neuroni DA-ergici în zonele emoţiei şi cogniţiei, nucleul accumbens, cingulat, tuberculii olfactivi, cortexul entorinal, lobii prefrontali, hipocamp). Tulburările cognitive care duc la demenţă (mai frecventă la parkinsonieni decât la subiecţii-control de aceeaşi vârstă) s-ar datora deficitului colinergic. Stările psihotice apar prin perturbarea echilibrului DA-ergic (accentuată de medicaţia compensatoare cu L-dopa sau anticolinergică, probabil prin stimularea post-sinaptică a receptorilor D2 în tractusul mesolimbic). Pacienţii prezintă vulnerabilitate mare la stări psihotice confuzive (*delirium*) în circumstanţe care le solicită capacitatea de adaptare (intervenţii chirurgicale, intoxicaţii, alte terapii). Tulburările de somn sunt, de asemenea, întâlnite, pot fi accentuate de medicaţia DA-ergică, de accentuarea tremorului la trezire, de depresie sau de episoade scurte de *delirium* care intersectează perturbarea ritmului somn-veghe.

BOALA WILSON (DEGENERAREA HEPATOLENTICULARĂ PROGRESIVĂ)

Este o boală sistemică, autozomal-recesivă, datorată acumulării cuprului prin deficit de excreţie, secundar deficitului de ceruloplasmină, cu degenerarea nucleilor bazali, ciroză hepatică, leziuni în alte organe. Prevalenţă mai crescută se înregistrează în sudul Italiei, la populaţia evreiască din Europa de Est şi la japonezii din insulele mici ale arhipelagului nipon şi este de cca 3,3 la o sută de mii. Simptomele apar rar înaintea vârstei de 6 ani, iar unii pacienţi sunt asimptomatici până la vârsta adultă. Simptomele neurologice constau în prezenţa inelului Kayser-Fleischer cornean (semn patognomonic), tremor, spasticitate, rigiditate, mişcări coreice (foarte rar), disfagie, disartrie (care este interpretată ca întârziere mentală, deşi de obicei funcţiile cognitive nu sunt afectate), râs inexpresiv, cu gura deschisă. Pot apărea convulsii, come, incoordonare motorie. Simptomele psihiatrice constau în tulburări de comportament de tip frontal (maniforme, dezinhibiţie), iritabilitate, alterări ale personalităţii. Tulburările cognitive – dacă apar – sunt tardive şi relativ reduse în comparaţie cu cele motorii. Poate apărea, rar şi tardiv, demenţă. Frecvent, simptomele psihiatrice sunt observate, dar diagnosticate eronat şi tratate înainte de a se recunoaşte boala ca atare. Cupremia, cupruria sunt crescute (dacă sunt căutate), ceruloplasmina serică (leagă cuprul plasmatic) este scăzută.

BOALA HUNTINGTON

Este o tulburare progresivă motorie, cu transmitere autozomal-dominantă, caracterizată prin coree şi demenţă. Gena Huntington (IT-15, linkage pe cromozomul 4) a fost identificată în 1993 şi induce neurotoxicitatea care generează boala prin

intermediul efectelor glutamatului, apoptozei, efectului toxic al radicalilor liberi şi, probabil, şi prin alte mecanisme. Debutul bolii este la vârsta de 30-40 de ani. Simptomele neurologice clasice sunt mişcările coreice progresive, la care se adaugă mioclonii, distonii, disartrie, ticuri, parkinsonism. Când debutul este precoce, sunt mai evidente parkinsonismul, crizele convulsive, ataxia, demenţa subcorticală (dificultăţi în rezolvarea problemelor, de abstractizare, *insight*, judecată, concentrarea atenţiei, rememorare, perseverare). Debutul mai precoce relevă simptome psihiatrice de tip depresiv care apar chiar înaintea tulburărilor motorii, apatie, iritabilitate, labilitate, alterări ale caracterului, suicid. Stările psihotice pot apărea, de asemenea, înaintea tulburărilor motorii.

PARKINSONISMUL NEUROLEPTIC

50% dintre pacienţii care au urmat tratament neuroleptic pe durate îndelungate dezvoltă tremor şi rigiditate de tip parkinsonian, akatisie, instabilitate posturală. Debutul este la 2-4 săptămâni de tratament, uneori mai devreme, alteori odată cu creşterea dozelor. Depresia şi accentuarea simptomelor deficitare sunt simptomele psihiatrice. Este consecinţa ocupării receptorilor D2 din striat de către neurolepticele cu potenţă DA-blocantă mare.

Tulburări psihice în boli demielinizante

Scleroza multiplă (scleroza în plăci) are o prevalenţă de 50-60 la 100 000, este mai frecventă în ţările temperate sau reci, la femei, debutează între 20 şi 40 de ani. Este o boală neurodegenerativă autoimună caracterizată prin demielinizare neuronală localizată, multifocală, care evoluează spre constituirea de plăci de scleroză cu localizări multiple şi simptomele neurologice corespunzătoare: atrofii musculare cu evoluţie centripetă la membrele superioare, tulburări vizuale, senzitive, motorii (pareze, paralizii spastice), cerebeloase (ataxie, nistagmus, tremurături intenţionale), pierderea controlului mişcărilor fine şi a îndemânării, nevrită optică, incontinenţă. Tulburările au la începutul bolii caracter fluctuant, evoluţia – episodică – fiind întreruptă de lungi perioade de aparentă remisiune, de fapt perioade de latenţă evolutivă. Simptome psihice izolate, nespecifice (tulburări de comportament surprinzătoare, acuze somatoforme, cu aparenţă conversivă) pot apărea de la începutul bolii, când tabloul neurologic nu este încă vizibil, ceea ce poate duce la diagnosticarea eronată a unei depresii reactive/tulburări anxioase/tulburări de somatizare (subiectul având, probabil, vârsta apariţiei acestei tulburări)/tulburări conversive isterice/chiar simulării sau metasimulării. Probabil că cel mai frecvent poate fi confundată cu tulburarea de somatizare. Procesul patologic constă în invadarea SNC de către limfocitele T, mai

puţin de către limfocitele B şi distrugerea difuză a mielinei, un rol important, dar incert, în iniţierea şi terminarea precesului jucându-l citokinele proinflamatorii, interleukina-1 (IL-1), factorul necrotic tumoral, interferonul gamma. Alte citokine de reglare, ca interferonul beta ar contracara efectele interferonilor proinflamatori. Nu pare lipsit de importanţă rolul de *trigger* al stresului în declanşarea şi exacerbarea bolii.

Trebuie menţionat că, în cadrul bolilor demielinizante, există a mare variabilitate a simptomatologiei de la un pacient la altul în ce priveşte combinaţia simptomelor neurologice, cognitive, psihice datorită multitudinii şi caracterului difuz al leziunli demielinizante care afectează o diversitate de axoni, cu diferite funcţii (motorii, senzoriale, de conectare a unor diferite zone ale creierului).

85% din cazuri sunt diagnosticate între 20 şi 50 de ani, deşi – în prezent – accesibilitatea crescută a RMN face ca diagnosticul să fie pus la vârsta adolescenţei sau chiar în copilărie, dacă boala apare la aceste vârste.

Simptomele psihice ale bolii sunt dominate de depresie (prevalenţă 45-65%), confundată uneori cu tulburările cognitive (de memorie, fatigabilitate cronică şi zilnică în peste 80% din cazuri, hipoprosexie de concentrare), de unde şi limitele atât de largi ale prevalenţei. Depresia este, cel mai probabil, o consecinţă a procesului patologic însuşi, dar nu este exclus să fie (şi) o reacţie psihologică a perceperii deficitelor cronice neurologice. Argumentul major pentru prima ipoteză ar fi proporţia mai mare a depresiei în SM faţă de boli cronic invalidante, dar limitate la teritoriul măduvei spinării. În plus, depresia nu pare să fie influenţată de statusul neurologic ca atare (durata bolii, marile oscilaţii evolutive, severitatea disabilităţilor). Depresia apare la 3 din 4 bolnavi, asociată cu risc suicidar. Mai poate fi intricată cu irtabilitate, anxietate, pasaje de agitaţie psiho-motorie, comportament surprinzător de perturbat pentru personalitatea pacientului, aşa cum este ea cunoscută de anturaj. Mai pot apărea incidental halucinaţii (de aspect organic), chiar idei delirante cu tematici derivate din situaţia existenţială a bolnavului. „La belle indiférence" descrisă încă de Charcot şi în această boală pare să fie de fapt anosodiaforie, la fel ca pacienţii prezentând leziuni cerebrale şi în alte circumstanţe etiologice. Euforia apare mai rar, când demielinizarea este masivă, întinsă, motiv pentru care asociază semnele demenţierii şi pe cele ale sindromului pseudo-bulbar.

În SM riscul pentru tulburarea bipolară tip I este de două ori mai mare decât în populaţia generală, ceea ce sugerează o sursă genetică asemănătoare. O caracteristică a oboselii cronice este accentuarea ei în a doua jumătate a zilei sau ca urmare a expunerii la căldură, efort fizic, stres. Oboseala îi face pe pacienţii încă activi să-şi programeze activităţile doar în prima parte a zilei, ceea ce – finalmente – îi face să o omită din inventarierea propriilor simptome (pentru că evită circumstanţele care ar face-o evidentă). Se presupune că ar fi consecinţa perturbării secreţiei de melatonină pentru că ar fi invers proporţional cu gradul de calcificare al hipofizei. 40-65% din pacienţi prezintă tulburări cognitive evidenţiabile pe scala *Mini Mental State Examination*. Dintre tulburările de limbaj sunt prezente hipofonia, disartria, vorbirea sacadată, explozivă. Tulburările psihice apar când leziunile sunt deja extinse.

Tulburări psihice în tumorile cerebrale

Apar la jumătate dintre cazuri, 80% dintre acestea fiind localizate frontal şi în teritoriul limbic. Tumorile cerebrale afectează în egală măsură ambele sexe, apar la orice vârstă; deşi rare în practica psihiatrică trebuie avute în vedere întrucât, uneori, simptomele psihice sunt singurele lor manifestări. Alteori sunt asimptomatice. Frecvenţa tumorilor cerebrale la autopsiile efectuate în spitalele de pacienţi cronici psihiatrici este de 3,5%, relativ identică cu cea din spitalele generale din SUA (3,7-5%). Prevalenţa simptomelor psihice a fost, într-un studiu din această ţară, de 94% în localizările temporale, 90% în cele frontale, 47% în cele subtentoriale.

În general, tulburările psihice constau în schimbări inexplicabile ale comportamentului şi personalităţii (la 1 din 5 pacienţi), tulburări emoţionale şi cognitive. Glioamele constituie circa 50-60% din tumorile primare. Simptomatologia este globală sau focală. Simptomatologia globală este caracterizată de deficitul cognitiv difuz, care se accentuează lent odată cu progresia formaţiunii, la care se pot asocia alte manifestări globale: depresive, maniforme, histeriforme, schizoforme, pseudodemenţiale, confuzionale. Manifestări paroxistice posibile: crize uncinate, episoade halucinatorii sau de depersonalizare, derealizare cu „dreamy states", absenţe. Simptomatologia focală depinde de localizare. Mai frecvente sunt meningioamele (25% din tumorile primare cerebrale) care comprimă zone corticale circumscrise generând simptome focale, crizele epileptice fiind frecvente. Acestea mai apar în localizările temporale, alături de episoade psihotice postcritice sau intercritice. O treime dintre pacienţii cu tumori cerebrale prezintă crize comiţiale ca simptom de prezentare la medic, trei sferturi le fac la un moment dat al evoluţiei. În localizarea temporală mai apar: amnezii, sindrom Korsakov, afazie, depresie, crize de tip complex parţial, schimbări de personalitate. Tumorile frontale pot prezenta dezinhibiţia comportamentală moriatică, ce contrastează cu anosodiaforia şi indiferenţă faţă de ambianţă, alteori alternanţe afective maniform-depresive (mai frecvente în localizarea din girusul cingular), tulburări confuzionale de tip pseudo-demenţial (dezorientare în locuri familiare, puerilism, avoliţie, pierderea spontaneităţii gândirii, excentricităţi), incontinenţă urinară. În localizarea orbitară apar akinezie, pierderea iniţiativei, apatie, pierderea spontaneităţii. Mai pot apărea halucinaţii vizuale, auditive, olfactive.

Localizarea parietală este săracă în simptome psihice. Dacă se află în lobul dominant, asociază afazia; tumoarea de lob parietal nondominant prezintă neglijarea hemicorpului controlateral şi anosognozie. Mai pot apărea hemipareze, agnozie, apraxii, crize senzoriale.

Localizarea occipitală poate prezenta halucinaţii vizuale, rareori crize senzoriale colorate, luminoase, geometrice. Joncţiunea parieto-occipitală produce agnozii vizuale (prosopagnozia – nerecunoaşterea figurii umane).

Tumorile diencefalice şi de ventricul III produc alterări evidente de personalitate şi afectivitate, tulburări vizuale. Tumorile de ventricul III se manifestă prin sindromul de HIC cu tulburări cognitive, torpoare, pierderea voinţei, inactivitate. Tumo-

rile talamice prezintă hemipareze, deficite hemisenzoriale (inclusiv) prin secţionarea funcţională a conexiunilor buclei cortico-striato-palido-talamo-corticale care suprimă aferenţele şi eferenţele frontale. De aceea, simptomele psihice frontale sunt prezente.

Tumorile hipofizare asociază sindromului acromegalic astenie, hipomnezii, tulburări intelectuale, apatie, depresie/euforie, irascibilitate, tulburări de tip delirant persistent (paranoiac – Parhon,1960).

Tumorile de trunchi produc ataxie, obnubilare, senzaţie de slăbiciune, mai rar vertij, greaţă, vomă, stări maniforme. Leziunea directă/indirectă de trunchi produce HIC (cefalee matinală, exacerbată de mişcările capului, rezistentă la analgezice, vărsături în jet care accentuează cefaleea), bradicardie, crize de tip comiţial/hipertonice, stază papilară fie bilaterală, cu scăderea uşoară a acuităţii vizuale, fie unilaterală, cu atrofie optică controlaterală (sindromul Foster Kennedy).

Tumorile de corp calos pot prezenta o multitudine de simptome psihice (depresive, cognitive, psihotice).

Tumorile de fosă posterioară (subtentoriale) nu se caracterizează printr-o simptomatologie psihiatrică anume. Cele mai frecvente simptome sunt ataxia, cefaleea.

Localizările cerebrale ale metastazelor prezintă mai pregnant semne generale (febră, pierdere ponderală, oboseală marcată) şi tulburări de conştiinţă de tip *delirium*.

Simptomele psihiatrice din tumorile cerebrale sunt însoţite frecvent de simptomele generale ale proceselor înlocuitoare de spaţiu: HIC: cefalee, vărsături în jet; semne de compresie a structurilor cerebrale; semne neurologice, edem şi stază papilară, uneori paralizii de nervi cranieni, exoftalmie.

Tulburări psihice în epilepsie*

Prevalenţa pe durata vieţii a epilepsiei este de 0,6-1%. Tulburările psihice se întâlnesc frecvent în forma temporală sau în alte focare din teritoriul limbic *(crizele parţiale complexe)*.

Tulburările psihice la bolnavii cu epilepsie* sunt clasificate astfel:

1. Tulburări psihice precritice
2. Tulburări psihice paroxistice (intracritice)
   - Aura psihică
   - Tulburări paroxistice ale coştiinţei şi conştienţei
   - Tulburări paroxistice senzoriale - crize iluzionale
     - de tip halucinator
     - gnozice

* Paragraf redactat de dr. C. Udrea, prof. dr. D. Prelipceanu

- Tulburări paroxistice de memorie - dismnezice
  - amnezice
- Tulburări paroxistice de gândire
- Tulburări paroxistice de limbaj
- Tulburări paroxistice afective
- Tulburări paroxistice comportamentale

3. Tulburări psihice intercritice tranzitorii
   - Tulburări psihoorganice (cu substrat organic)
     a. Îngustarea câmpului conştiinţei
     b. Tulburări ale lucidităţii conştiinţei
   - Tulburări afective şi comportamentale
   - Tulburări psihice intercritice particulare: dipsomania, dromomania
4. Tulburări psihice permanente
   - Tulburări de personalitate
   - Deficitul intelectual - retardul mental
     - demenţa epileptică
   - Tulburări psihotice cronice.

TULBURĂRI PSIHICE PRECRITICE

Tulburările psihice precritice sunt rare, pot precipita criza epileptică, au acelaşi aspect la un anume bolnav şi nu au corelaţie patogenică cu focarul epileptogen. Se caracterizează în special prin modificări ale personalităţii, afectivităţii sau ritmului somn-veghe. Astfel, pacienţii devin agitaţi, iritaţi, insuportabili pentru cei din jur sau, din contră, veseli, euforici, cu sentimentul că viaţa e frumoasă.

TULBURĂRI PSIHICE PAROXISTICE (INTRACRITICE)

Tulburările psihice paroxistice (intracritice) sunt corelate patogenic cu forma clinică şi etiologică de epilepsie; şi afectează aproape toate compartimentele vieţii psihice a individului. Se caracterizează prin debut brusc, durată scurtă, remisie spontană şi tendinţă la repetare.

Aura psihică este o senzaţie conştientă care precedă accesul epileptic, apare brusc, durează în medie câteva secunde şi este în legatură directă cu focarul epileptogen. Ea este prezentă în 50% din cazuri. Simptomatologia ei poate cuprinde toate aspectele vieţii psihice şi este întotdeauna aceeaşi la un bolnav. Tulburările psihice ale aurei fac parte din paroxismul epileptic, aura însăşi fiind o parte a acestuia. Aura psihică se exprimă prin una din manifestările următoare sau combinaţii ale lor: tulburări disociative (depersonalizare/derealizare), schimbări bruşte ale

stării afective (uneori cu conţinut plăcut, chiar extatic), gândirea forţată (idei şi gânduri recurente intruzive, mentism, care apar stereotip, nemotivat, au caracter exogen şi iraţional, impus, sunt de scurtă durată, dar nu neapărat ego-distonice). Aurele cu gândire forţată trebuie diferenţiate de tulburarea obsesiv-compulsivă şi sindromul xenopatic Kandinski-Clérambault din schizofrenia paranoidă. Când aura psihică este unica manifestare a crizelor simple parţiale, ea trebuie diferenţiată de tulburările psihice primare. O posibilitate de diferenţiere este investigaţia EEG, precum şi proba terapeutică de administrare a unui anticonvulsivant care reduce/suprimă aura psihică, dar nu şi o eventuală tulburare psihică primară.

TULBURĂRI PAROXISTICE ALE CONŞTIINŢEI

Pierderea de conştiinţă poate fi generată fie de cuprinderea substanţei cenuşii mezodiencefalice (răspunzătoare de menţinerea stării de veghe) de către focarul epileptogen, fie de tulburările metabolice generate de paroxismul epileptic. Se întâlneşte în crizele convulsive generalizate, fiind însoţită de prăbuşirea bruscă a bolnavului şi de fenomene complexe motorii, dar şi în crizele epileptice generalizate neconvulsive tip *petit mal*, neînsoţite de căderea bolnavului cu întreruperea sau continuarea automată a vorbirii şi activităţii. În crizele epileptice parţiale, conştienţa poate fi sau nu alterată în funcţie de localizarea focarului.

Tulburările paroxistice ale conştiintei apar în epilepsia temporală, în cadrul crizelor parţiale cu simptomatologie complexă, în crizele mentale din epilepsia psihomotorie (tulburări de diferite grade ale stării de conştiinţă, de la obnubilare, confuzie până la suspendarea ei), în „falsa absenţă temporală" (suspendarea conştiinţei fără cădere însoţită uneori de automatisme motorii gestuale sau în regiunea bucală), în crizele temporale cu simptomatologie cognitivă şi afectivă.

Crizele parţiale cu simptomatologie complexă apar în leziuni ale lobului temporal şi constau în asociaţii între următoarele simptome: confuzie mintală, automatisme comportamentale, tulburări de memorie, afectivitate, ideaţie şi senzorialitate. Tulburările de conştiinţă sau conştienţa se întâlnesc în grade diferite – suspendarea conştienţei (absenţa temporală), tulburări ale lucidităţii conştiinţei (obnubilare, confuzie), alterarea parţială a conştiinţei (crize tip dismnezic şi de „dreamy state" sau crize cu tulburări ideative sau manifestări paroxistice afective).

TULBURĂRI PAROXISTICE SENZORIALE

Tulburările paroxistice senzoriale pot îmbrăca forma crizelor iluzionale, halucinatorii şi agnozice. Apar în formele de epilepsie focală, simptomatologia fiind

specifică localizării focarului (putând avea valoare localizatorie patognomonică), dar mai ales în crizele parţiale cu simptomatologie complexă din epilepsia temporală. Iluziile şi halucinaţiile pot fi elementare sau complexe, bolnavul având adesea hipermnezie asupra lor.

Iluziile au fost clasificate de Gastaut şi Broughton în:

– iluzii perceptive – criza perceptivă iluzională auditivă, vizuală, gustativă, olfactivă, vertiginoasă, somatosenzitivă;

– iluzii aperceptive (agnozice) – în care obiectul e bine perceput, dar produce iluzii de rememorare sau recunoaştere – senzaţia de „déjà vu", „déjà connu", „jamais vu", „dreamy state".

Halucinaţiile pot avea sau nu caracter halucinozic (bolnavul recunoscând sau nu caracterul lor patologic). Conţinutul halucinaţiilor poate fi identic la acelaşi bolnav sau varia de la o criză la alta. Există halucinaţii pentru fiecare modalitate senzorială - exteroceptivă (vizuale, auditive, olfactive, haptice, gustative), proprioceptive şi interoceptive.

Halucinaţiile auditive sunt cele mai frecvente. Pot fi elementare (foneme, acufene), simple (zgomote, sunete), complexe (verbale) şi apar în epilepsia de lob temporal. Deşi în timpul paroxismului conştiinţa este tulburată, după trecerea acestuia bolnavul are critică asupra simptomatologiei halucinatorii.

Halucinaţiile vizuale ocupă locul al doilea ca frecvenţă şi au adesea răsunet afectiv negativ. Pot fi *elementare* – fosfene, fotopsii (care apar bolnavului ca scântei, cercuri, puncte luminoase) în epilepsia de lob occipital, cu caracter halucinozic; *complexe* – figuri şi obiecte informe (fantasmoscopii) sau obiecte bine definite (halucinaţii figurate) în epilepsia de lob temporal minor (drept); *scenice*, statice (panoramice) sau *dinamice* (cinematografice) realizând scene de vis care duc la o retrăire vizuală a unei experienţe trăite anterior, de obicei în mişcare şi uneori colorată. Reprezintă perturbări ale funcţiei mnezice de evocare strâns legată de lobul temporal.

Halucinaţiile olfactive sunt fecvent asociate cu cele gustative şi în majoritatea cazurilor, dezagreabile. Apar adesea în crizele uncinate însoţite de „dreamy state", având în această asociaţie valoare patognomonică pentru leziunea uncusului hipocampic.

Halucinaţiile gustative sunt rare şi apar în leziuni insulare sau operculare, în crizele uncinate. Ele însoţesc halucinaţiile olfactive. *Criza uncinată* descrisă de Jackson este o criza parţială cu aură olfactivă sau gustativă urmată uneori de *dreamy state*, sentiment de straniu şi anxietate, bolnavul intrând într-o stare oniroidă cu imagini familiare şi halucinaţii panoramice.

Halucinaţiile vestibulare sunt frecvente şi reprezintă senzaţii de plutire, rotire, rostogolire, deplasare în spaţiu a obiectelor. Sediul focarului este frecvent temporal, dar uneori şi parietal parasagital sau parieto-occipital.

Halucinaţiile neautoscopice au aceeaşi semnificaţie ca şi iluziile autoscopice reprezentând în acelaşi timp şi modificări de schemă corporală. Ele realizează

„imaginea dublă", de proiectare în exterior a unor părţi sau a întregului corp al pacientului. Conştiinţa poate fi tulburată sau bolnavul poate să trăiască fenomenul „detaşat".

Tulburările paroxistice gnozice – bolnavul pierde pentru câteva secunde (rar minute) capacitatea de a recunoaşte obiecte sau persoane după caracteristicile lor senzoriale, deşi conştiinţa acestuia şi funcţiile senzoriale sunt nealterate. Cel mai frecvent au fost descrise tulburările de schemă corporală – ex. senzaţia de alungire, scurtare sau amputare a unui membru pe care bolnavul nu-l mai recunoaşte ca fiind propriu (asomatognozia). Criza iluzională şi/sau halucinatorie descrisă de Lhermitte reprezintă o modificare a schemei corporale: pacientul îşi vede propria persoană ca „într-o oglindă". Această imagine poate fi identică, înfrumuseţată sau urâţită faţă de original. Leziunile sunt localizate frecvent la răspântia temporo-parieto-occipitală şi sunt, de obicei, de natură tumorală.

TULBURĂRI PAROXISTICE DE MEMORIE

Tulburările paroxistice de memorie sunt reprezentate de crizele dismnezice şi crizele amnezice.

Crizele dismnezice sunt stări de vis în cursul cărora conştiinţa este modificată, bolnavul trăind într-o lume imaginară. Elementul principal al tabloului clinic îl reprezintă tulburările mnezice – fie nerecunoaşterea, fie false recunoaşteri.

În cadrul acestei stări complexe (care poate apărea separat sau în crizele uncinate) pot surveni manifestări variabile ca senzaţia de straniu sau de ireal, sentimentul de familiaritate, de cunoaştere descris sub termenii „déjà vu", „déjà connu" etc., sentimentul de înstrăinare „jamais vu", „jamais connu", fenomenul de „memorie panoramică", fenomenul de dedublare a personalităţii numit de Jackson „diplopie mintală" în care bolnavul are impresia că nu este el însuşi.

Crizele amnezice

Amnezia lacunară reprezintă o lacună în evocarea trecutului legată în principal de modificarea stării de conştienţă. Poate fi totală (în timpul acceselor convulsive şi al comei epileptice) sau parţială, în care bolnavul îşi aminteşte vag anumite momente (întâlnită în stările de obnubilare postparoxistice, sindromul confuzional, starea crepusculară şi în absenţele epileptice).

Amnezia globală epileptică survine în accese, fără semne neurologice vizibile – bolnavul brusc nu-şi mai aminteşte nimic. Se datorează probabil descărcărilor epileptice ce afectează circuitele memoriei din partea mediană a temporalului.

TULBURĂRI PAROXISTICE DE GÂNDIRE (PAROXISME IDEAŢIONALE)

Se caracterizează printr-o stare de conştienţă obnubilată, pe fondul căreia se impune brusc şi obsedant o idee (fenomen descris sub numele de idee forţată), un proces ideatoriu (descris sub numele de idee forţată – „forced thinking") sau un flux de idei care se succedă cu mare viteză (tahipsihia) care aminteşte „mentismul" (automatism mental epileptic). Frecvent ideea forţată e terifiantă (ex. iminenţa morţii), alteori e greu de definit. Tulburarea de gândire poate lua uneori aspectul de întrerupere a gândirii, de vid cerebral.

TULBURĂRI PAROXISTICE AFECTIVE

Tulburările paroxistice afective se manifestă prin apariţia în crize a unor stări afective nemotivate, cu durata scurtă. Pot apărea sub forma *euforiei paroxistice* (senzaţie bruscă de linişte, euforie, râs nemotivat), a *anxietăţii paroxistice* (teamă, panică, groază, catastrofă iminentă) care, atunci când apare pe fondul perturbării conştiinţei şi însoţită uneori de fenomene de depersonalizare/derealizare, poate fi cauza unor reacţii de apărare, agresiune sau autoagresiune deosebit de periculoase pentru pacient şi anturaj sau a *depresiei paroxistice*. Apariţia paroxistică a tulburărilor de afectivitate e legată de leziuni temporale profunde hipocampice şi amigdaliene, precum şi de leziuni diencefalice.

TULBURĂRI PAROXISTICE COMPORTAMENTALE

Tulburările paroxistice comportamentale au debut brusc şi durată scurtă, se întâlnesc mai frecvent în epilepsia de etiologie tumorală. Au fost descrise crize de dipsomanie şi hiperfagie (leziunile ariei 13), hipersexualitate însoţită de agresivitate (tumori de lob temporal sau de linie mediană frontală), crize de furie (tumori de lob orbital, perichiasmatice sau de treime anterioară a lobului frontal). Tulburări comportamentale paroxistice apar şi în crizele psihosenzoriale, manifestate prin acte motorii bizare, neadaptate situaţiei. În crizele mentale apare uneori agitaţia însoţită de agresivitate, bolnavul are tendinţe clastice – distruge lucrurile din jur, loveşte persoanele din anturaj, putând ajunge la comiterea unor acte antisociale grave.

TULBURĂRI PSIHICE INTERCRITICE TRANZITORII

Tulburările psihice intercritice tranzitorii – sunt caracterizate prin debut brusc, dispariţie spontană şi evidentă tendinţă la repetare. Se deosebesc de tulburările

paroxistice (critice) printr-o durată mai lungă (zile sau săptămâni), inconstanţa modificărilor EEG, răspuns mai puţin bun la medicaţia anticonvulsivantă.

Tulburările intercritice sunt reprezentate cel mai frecvent de episoade de tip psihotic, tranzitorii, fără relaţie cu gravitatea epilepsiei. În funcţie de compartimentul psihic afectat, tulburările intercritice tranzitorii pot îmbrăca aspectul stărilor crepusculare sau confuzionale cu elemente stuporoase, onirice şi anxioase, al psihozelor delirante/halucinatorii sau al psihozelor afective tranzitorii de tip depresiv, maniacal sau mixt.

Au fost descrise şi tulburări psihice intercritice particulare: dromomania, dipsomania, cleptomania şi piromania, care reprezintă tulburări comportamentale de tip impulsiv apărute pe fondul unei conştiinţe întotdeauna tulburate.

TULBURĂRI PSIHO-ORGANICE (DE CONŞTIINŢĂ CU SUBSTRAT ORGANIC)

Îngustarea câmpului conştiinţei

Starea crepusculară reprezintă o îngustare a câmpului conştiinţei cu durata de ore sau zile şi dispariţie bruscă sau lentă, urmată uneori de somn prelungit. Este însoţită de tulburări ale percepţiei, ideaţiei, afectivităţii. Prezenţa tulburărilor de afectivitate ca depresie, anxietate, nelinişte, poate constitui baza comportamentului aberant, autoagresiv sau a comportamentului de apărare cu agitaţie extremă şi fugă. Tabloul clinic cel mai frecvent întâlnit este caracterizat de alterarea conştiinţei pe fondul căreia apar acte şi acţiuni automate şi lipsite de critică. Bolnavul păstrează un contact parţial cu realitatea, perceperea corectă a ambianţei fiind imposibilă.Toată activitatea lui, deşi coordonată, este străină de personalitatea sa. Percepţia, ideaţia, reacţiile sunt lente, răspunsurile sunt scurte, evazive sau incoerente, expresia mimică este nătângă sau perplexă. Pot apărea acte neaşteptate, ilogice, bolnavul putând comite acte agresive de mare violenţă şi cruzime, urmate de amnezie lacunară, acte pe care nu încearcă să le ascundă. Din acest punct de vedere, starea crepusculară reprezintă un important aspect medico-judiciar. Nu apar tulburări motorii sau de limbaj.

Automatismul ambulator epileptic este caracterizat de păstrarea coordonării şi coerenţei motorii: bolnavul poate efectua călătorii, acte şi acţiuni mai mult sau mai puţin complexe urmate de amnezia lacunară a actului respectiv. Poate dura până la câteva săptămâni şi actele pot aparţine sferei profesionale sau mai adesea sunt ciudate, bizare, bolnavul putând comite furturi sau acte criminale. Automatismul poate urma unui acces epileptic major, fiind o variantă a stării crepusculare sau poate reprezenta chiar un acces epileptic.

Fuga epileptică crepusculară este dezordonată şi intempestivă. Apare brusc şi nemotivat cu imposibilitatea evitării pericolelor. Are caracter primitiv, elementar şi în cursul ei bolnavii au tendinţe piromanice. Este de remarcat că diferiţi autori descriu fuga epileptică în cadrul crizei focale cu simptomatologie complexă sau în cadrul epilepsiei de lob temporal.

Stările delirante şi halucinatorii reprezintă variante ale stării crepusculare în care tabloul clinic e dominat de tulburări de percepţie şi gândire. Halucinaţiile pot domina tabloul clinic sau se pot asocia cu idei delirante (de persecuţie, prejudiciu, religioase etc.). Cele mai frecvente sunt halucinaţiile vizuale şi auditive. Cele vizuale sunt frecvent scenice, fixe sau mobile, intens colorate; cele auditive sunt de obicei complexe. Ideile delirante şi halucinaţiile participă adesea la comportamentul aberant postcritic al epilepticului.

Tulburări ale lucidităţii conştiinţei

Obnubilarea post-paroxistică este o tulburare de conştiinţă predominant cantitativă şi anume o tulburare a lucidităţii conştiinţei, afectând în special claritatea şi volumul ei, cu durata de câteva ore, rar una-două săptămâni. Se traduce clinic printr-o percepţie întârziată, atenţie hipoprosexică şi extrem de fatigabilă, uneori fixarea şi evocarea mnezică sunt imposibile. Ideaţia e lentă, cu asociaţii greoaie, bolnavul răspunde vag şi aproximativ, incomplet, uneori lipsit de sens şi după mai multe insistenţe din partea intervievatorului. Caracteristica stării de obnubilare este posibilitatea de a stabili un oarecare contact cu realitatea, dar de scurtă durată. Bolnavul prezintă lentoare motorie atât pentru mişcările spontane, cât şi pentru cele voluntare, facies hipomimic, are o marcată tendinţă la somn, se orientează greu şi incomplet (caracteristica este dezorientarea temporală).

Stările confuzive reprezintă tulburări ale lucidităţii conştiinţei. Bolnavul percepe realitatea estompat, sesizează şi fixează greu, are amnezie asupra acestei perioade, este dezorientat temporo-spaţial, incoerent în ideaţie şi acţiuni, rezultând un comportament paradoxal. Pot apărea tulburări de percepţie, idei delirante şi stări de agitaţie. Funcţiile vitale sunt bune, pacientul se poate deplasa, dar vorbeşte incoerent.

TULBURĂRI AFECTIVE ŞI COMPORTAMENTALE

Tulburările afective şi comportamentale sunt de obicei scurte, au debut şi sfârşit brusc, apar în cursul oricărei forme de epilepsie şi sunt stereotipe. Tulburările de comportament apar pe fondul depresiei şi anxietăţii, bolnavul devenind brusc neliniştit, anxios, irascibil, impulsiv, interpretativ, reacţionând disproporţionat faţă de situaţie printr-un comportament violent. Uneori starea depresivă este atât de intensă

încât duce la tentative suicidare la bolnavul epileptic, dar mai frecvent sunt însoţite de agitaţie, impulsivitate şi heteroagresiune care pot duce la comiterea unor grave acte antisociale. Mai rar este prezentă dispoziţia euforică putând îmbrăca tabloul psihozei maniaco-depresive. Aceste tulburări pot apărea intercritic după un paroxism sau prodromal, precedând paroxismul cu ore sau zile. Aceste tulburări trebuie diferenţiate de tulburările permanente de caracter, proprii dezvoltării disarmonice a personalităţii.

TULBURĂRI PSIHICE INTERCRITICE PARTICULARE

Tulburările psihice intercritice particulare sunt reprezentate de tulburări de comportament de tip impulsiv, ca de ex. dipsomania şi dromomania. Sunt produse de leziuni ale lobului temporal şi în special ale structurilor limbice, precum şi de leziuni talamo-hipotalamice.

Dipsomania

Dipsomania este necesitatea imperioasă, imprevizibilă şi irezistibilă pentru băuturi alcoolice. Apare de obicei consecutiv unei stări afective negative. Paroxismul durează câteva zile şi este urmat de somn prelungit şi profund. Crizele au caracter intermitent. Deseori este acompaniat de fugi patologice, automatisme ambulatorii, acte delictuale sau criminale, autoagresiune sau suicid.

Dromomania

Dromomania este caracterizată de plecări nemotivate, evadări din familie. Brusc bolnavul simte nevoia imperioasă de a pleca, de a călători, adesea fără o ţintă precisă. Apariţia acestei impulsiuni este bruscă, neaşteptată, însoţită de amnezia episodului, şi precedată uneori de tulburări ale afectivităţii (tristeţe, indispoziţie). Trebuie deosebită de fuga epileptică.

TULBURĂRI PSIHICE PERMANENTE

Sunt prezente la 33-35% dintre pacienţi, tabloul clinic variind în funcţie de vârsta de debut – la copii predomină tulburările de comportament (iritabilitate, instabilitate sau agitaţie psiho-motorie) şi cele intelectuale, în timp ce la adulţi predomină tulburările de personalitate, stările psihotice şi demenţa.

Tulburări de personalitate

Tulburările de personalitate pot îmbrăca forma trăsăturilor de tip dependent, evitant, *borderline* (cu impulsivitate, iritabilitate, imaturitate). Comportamentul lor este caracterizat de manifestări explozive, de capacitate limitată de adaptare şi integrare dificilă profesională, familială. Se descriu trăsături de personalitate inter-critice care ar însoţi epilepsia temporală cu crize complexe parţiale (sindromul Gastaud-Geschwind): obsesionalitatea, rigiditatea solemnă şi lipsa de umor, hiper-religiozitatea, vorbirea circumstanţială, hipermoralitatea, interesul disproporţionat pentru probleme filozofice, pentru propriul destin, vâscozitate şi adezivitate în relaţiile interpersonale, discurs digresiv, cu insistenţă pe detalii nesemnificative, tendinţa de a consemna în scris detalii despre preocupările intelectuale, gândurile şi ideile proprii (hipergrafie). Vâscozitatea pare o consecinţă a focarului lezional situat în lobul temporal stâng/ bilateral. Epilepsia temporală poate fi însoţită de agresivitate mai ales la tineri cu debut al epilepsiei în copilărie, cu leziuni ale emisferei dominante, reprezentând un răspuns învăţat la frustrare.

Activitatea motorie este şi ea lentă, bradikinetică, fără supleţe, monotonă, cu dificultatea de a trece de la o acţiune la alta, existând tendinţa la perseverare.

Un rol important în cristalizarea tulburărilor de personalitate la bolnavul epileptic îl are reacţia acestuia la mediu, la problemele şi situaţiile ridicate de boală. Această reacţie depinde de personalitatea premorbidă, de conştientizarea dificultăţilor create de boală (şcolare, profesionale, familiale, sociale, teama de a nu avea crize în public), de atitudinea mediului familial şi social (respingere, constrângere, neglijenţă), de existenţa stărilor conflictuale şi emoţionale.

Deficitul intelectual – retardul mental sau demenţa epileptică

Retardul mental apare la copii în proporţie de 20-40% şi depinde de momentul debutului epilepsiei, forma etiologică şi clinică a epilepsiei, frecvenţa acceselor epileptice. Nedezvoltarea psihică cuprinde toate aspectele vieţii psihice, dar cu predilecţie pe cele intelectuale. Gândirea rămâne concretă, analiza e fragmentară, ideaţia lentă, sinteza dificilă. Vorbirea rămâne şi ea lentă, vâscoasă, vocabularul este sărac. Afectivitatea prezintă în mod caracteristic imaturitate, tendinţă la izbucniri zgomotoase, labilitate emoţională, dependenţă de familie, nevoia de protecţie asociată cu egocentrism, nevoia de satisfacţii imediate.

Demenţa epileptică este mai frecventă în cazul epilepsiilor secundare, cauza acesteia nefiind epilepsia, ci leziunea cerebrală epileptogenă. Se caracterizează în special prin degradare intelectuală cu bradipsihie (interesând toate operaţiile gândirii). Gândirea este lentă, vâscoasă, concretă, devenind incapabilă de a deosebi esenţialul de neesenţial, asociaţiile devin dificile. În cursul evoluţiei, gândirea sărăceşte permanent, scad raţionamentul şi bagajul noţional, vorbirea devine lentă,

monotonă, săracă, uneori incoerentă. În funcţie de durata bolii şi de frecvenţa crizelor, capacitatea intelectuală se deteriorează, vâscozitatea transformându-se în obtuzie intelectuală. Memoria este afectată la toate nivelurile – imediată, de evocare, recunoaştere, asociativă. Coordonarea manuală şi precizia mişcărilor sunt deficitare contrastând uneori cu minuţiozitatea şi pedanteria ieşite din comun. Evoluţia demenţei epileptice este inegal progresivă, puseurile de evoluţie rapidă alternând cu ameliorări trecătoare. Spre deosebire de demenţa de altă etiologie unde activitatea se reduce progresiv şi deprinderile se deteriorează treptat până la incapacitatea de autoîngrijire (igienă, alimentaţie, îmbrăcare), în demenţa epileptică, deşi preocupările sociale, profesionale, ştiinţifice îşi pierd semnificaţia, grija pentru propria sănătate şi interesele înguste, individuale sunt mai bine conservate, rămân şi caracterizează în principal comportamentul.

Tulburări psihotice cronice

Psihozele schizoforme evoluează pe durate mai lungi decât episoadele psihotice post-critice, uneori sub forma psihozelor „alternative", înrăutăţindu-şi evoluţia odată cu apariţia mai frecventă a crizelor sau odată cu discontinuarea tratamentului anticonvulsivant. Psihozele intercritice apar adesea la pacienţi cu istoric de 10-15 ani de crize, de obicei crize prost controlate de tip parţial complex cu generalizare secundară de tip tonico-clonic. Ele mai pot evolua în timp şi ca psihoze schizoafective. Diagnosticul diferenţial trebuie să aibă în vedere şi posibilitatea etiologiei secundare (tumorale) a epilepsiei, focarul-primar/secundar – fiind de cele mai multe ori situat temporal stâng sau medio-bazal temporal.

TULBURĂRI PSIHICE ÎN BOLILE CEREBRO-VASCULARE

TULBURĂRI PSIHICE POST-STROKE

Depresia

Depresia apare la 30-40% din pacienţii spitalizaţi pentru *stroke* şi s-ar datora depleţiei masive a aminelor biogene (NA, 5HT), ca urmare a leziunilor produse în lobul frontal şi ganglionii bazali. Se pare că nu există o asociere între apariţia depresiei şi localizarea sau gravitatea leziunii. S-au descris depresii majore la 1 din 4 pacienţi cu *stroke* în timp ce se aflau în spital, după accident şi, respectiv, depresii minore la 1 din 5 pacienţi în acelaşi moment al bolii. La un an (pacienţii fiind externaţi)

depresia majoră diminuase de 5 ori, iar cea minoră diminuase mai puţin, aproximativ de 2,5 ori. Acelaşi studiu (cit. de Robinson şi Starkstein, 2000) a relevat însă că 1 din 3 bolnavi cu *stroke*, non-depresivi la externare, deveniseră depresivi un an mai târziu. Se consideră că depresia majoră post-*stroke* evoluează un an, dar că o minoritate dintre pacienţi pot dezvolta o depresie cronică. Evoluţia depresiei post-*stroke* este considerabil ameliorată de tratamentul antidepresiv (ISRS, amineptina – Coaxil).

Mania

Mania (hipomania) este rară (sub 1%) şi apare cu precădere la cei cu leziunile în lobul frontal drept/alte zone ale emisferei drepte, inclusiv ganglionii bazali, talamus, zona medio-temporală.

Stările psihotice

Stările psihotice se întâlnesc în cazuri izolate şi sunt episodice, consecutive crizelor convulsive simptomatice post-*stroke* ale emisferei drepte (cortexul T-P) şi atrofiei subcorticale. Pot fi intricate cu episoade de *delirium* şi constau din scurte episoade paranoide prin leziuni, probabil, ale emisferei drepte (cortexul T-P) şi atrofiei subcorticale sau din halucinaţii auditive elementare, de aspect organic (sunete, melodii, voci) pe fond de claritate a conştiinţei (aşa-numita „halucinoză auditivă pontină") prin leziuni pontine. Halucinaţiile şi iluziile vizuale simple sunt simptomatice pentru lezarea lobului occipital; dacă sunt complexe se datorează lezării temporale. Halucinoza pedunculară constă în halucinaţii vizuale complexe, vii, colorate, chiar în relief, cu durată de ore – 1-2 zile, prin leziuni la acest nivel al mezencefalului.

Reacţia catastrofică

Reacţia catastrofică (Goldstein) constă în izbucniri anxioase disproporţionate, la contrarieri minore, care se exteriorizează prin crize de plâns şi proteste/injurii/ blesteme, opoziţionism, refuzul de a mai coopera, chiar hetero-agresivitate pe fondul unei labilităţi emoţionale extreme, cu embol afectiv, irascibilitate. În timpul examinării, pacientul este hiperreactiv emoţional faţă de situaţia de examinare sau de persoana examinatorului, chiar dacă nu se manifestă la modul paroxistic. Reacţia catastrofică este urmarea perceperii subiective, anxiogene, de către pacient, a propriilor disabilităţi motorii şi cognitive, faţă de care el realizează că este neputincios; apare şi în alte contexte patologice în care există leziuni cerebrale localizate sau nu, îndeosebi leziuni ale emisferei stângi şi afazie de tip Broca. Unii o consideră chiar un echivalent depresiv al patologiei organice cerebrale, una din circumstanţele de apariţie fiind şi starea post-*stroke;* constituie un sindrom cardinal al patologiei psihiatrice de însoţire a suferinţei organice cronice cerebrale, chiar când aceasta este subclinică.

Sindromul pseudo-bulbar

Sindromul pseudo-bulbar constă în tulburări motorii (exagerarea reflexelor, spasticitate, disfagie, disfonie, sindrom piramidal bilateral), ca urmare a lezării (vasculare, degenerative, tumorale) a căilor cortico-bulbare bilaterale, la care se asociază incontinenţa emoţională (râs şi plâns spasmodic).

Reacţia de indiferenţă

Reacţia de indiferenţă (de tip apatic) faţă de persoanele din anturaj, dar şi faţă de propria stare (anosognozia), cu minimalizarea disabilităţilor şi tendinţă la dezihibiţie moriatică (euforie şi glume inadecvate) apare în leziuni ale emisferei drepte şi în leziuni frontale, inclusiv în statusul post-*stroke*.

Delirium

Delirium cu agitaţie poate apărea în infarctizarea bilaterală de talamică mezencefalică, sau în perioada acută a accidentelor cerebrale implicând lobul temporal drept; traduce clinic afectarea sistemului reticulat activator ascendent.

Sindromul de lob frontal

Sindromul de lob frontal (perseverare, inhibiţie, pierderea spontaneităţii, a capacităţii de operare cognitivă, alterări marcate de comportament), care apare când accidentul cerebral este localizat anterior, trebuie diferenţiate de debutul unei depresii organice, de o tulburare de personalitate organică, PGP.

NOTĂ: Majoritatea sindroamelor descrise mai sus (depresia, mania, episoadele psihotice, reacţia catastrofică, sindromul pseudo-bulbar, *delirium*-ul, sindromul de lob frontal) pot apărea şi în afara accidentelor vasculare masive *(stroke)* la pacienţii vârstnici cu ateroscleroză cerebrală care prezintă tulburări patente de circulaţie cerebrală (cu sau fără microinfarcte prin A.I.T. repetate).

Mutismul akinetic/sindromul *locked-in*

Mutismul akinetic/sindromul *locked-in* (sărăcirea/dispariţia vorbirii, apatie, abulie, inhibiţie motorie) apare de obicei în teritoriul arterei comunicante anterioare (lezarea medio-frontală bilaterală şi cingulat); va fi diferenţiat de o stare catatonică

psihotică (în care sunt prezente negativismul, flexibilitatea ceroasă, sindromul ecopatic, stereotipiile).

Afazia motorie Broca

Afazia motorie Broca se manifestă prin sărăcia vorbirii spontane, răspunsuri monosilabice, cu conştientizarea defectului (în consecinţă prezentând elemente de reacţie catastrofică) trebuie diferenţiată de simptomele negative din schizofrenie (când pacientul este mai tânăr) sau de un sindrom catatonic, ca debut de schizofrenie. Afazia centrală Wernicke poate evoca eronat un sindrom catatonic datorită ecolaliei, iar parafaziile pot fi confundate cu tulburările formale de gândire din schizofrenie.

Demenţa vasculară (multiinfarct)

Demenţa vasculară (multiinfarct) înregistrează o prevalenţă de 1,5% la femeile cu vârsta cuprinsă între 75-79 de ani şi 16,3% la bărbaţii peste 80 de ani (Rocca ş.a.,1991). Debutează relativ brusc, cu deteriorare cognitivă progresivă datorată leziunilor ischemice multiple. Diagnosticul trebuie să evidenţieze deficitul cognitiv multiplu prin obiectivarea pierderilor de memorie antero-retrograde şi afectarea şi a altor funcţii de cunoaştere, manifestate cel puţin prin unul din următoarele tipuri de semne neurologice: afazia, apraxia, agnozia, afectarea funcţiilor executive (planificarea, organizarea, secvenţierea, finalizarea, abstractizarea). Această deteriorare gravă trebuie să invalideze pacientul în domeniul integrării sale ocupaţionale, familiale, sociale suficient de semnificativ pentru a realiza declinul de la nivelul anterior de funcţionare. În demenţa vasculară sunt prezente şi simptome neurologice focale: exagerarea ROT, prezenţa semnului Babinski, paralizie pseudobulbară (tetrapareză piramidală, dizartrie, voce nazonată, monotonă, vorbire cu aprozodie, mers cu paşi mici, târâţi, cu trunchiul flectat, membrele superioare imobile, mişcări lente, facies imobil, inexpresiv cu trăsături căzute prin pareza bilaterală de tip central a nervului facial, râs-plâns spasmodic, diminuarea forţei musculare distale). Examenele CT şi RMN evidenţiază leziuni vasculare multiple la nivelul cortexului şi al structurilor subcorticale. În cursul evoluţiei se pot suprapune episoade de *delirium*, alteori se asociază cu depresia. Printre factorii de risc se citează HTA, hipotensiunea arterială, diabetul, boala coronariană cu/fără aritmii, hipertrigliceridemia. Evoluţia durează 3-10 ani, după care pacientul devine gatos, se caşectizează, rămâne în pat, moare prin noi accidente vasculare sau infecţii inter-curente, de obicei bronho-pulmonare.

TABELUL I

Elemente de diagnostic diferenţial între demenţa senilă şi ateroscleroză

Semne	Demenţa senilă	Ateroscleroză
Debut brusc	Rar, după boli somatice	Frecvent
Debut insidios	Foarte frecvent	Posibil
Evoluţie	Progresivă	Ondulantă
Stări confuzive	Rare	Frecvente
Crize epileptice	Neobişnuite în afara formei alzheimerizate	Posibile
Labilitate emoţională	Slab exprimată-necaracteristic	Marcată
Embol afectiv	Necaracteristic	Caracteristic
Pareze, paralizii	Nu	Posibile
Accidente vasculare	Nu	Da
Incontinenţă afectivă	Nu	Da
Fenomene pseudobulbare	Nu	Da
Fenomene afazo-agnozo-apraxice	În forma alzheimerizată	Posibile de obicei
Semnul Marinescu-Radovici	Absent	Prezent
Semnul Toulouse	Absent	Prezent
Disartrie	În forma alzheimerizată	Frecvent
Semnul Hoffman	Absent	Posibil prezent
Fundul de ochi	Fără modificări	Angioscleroză Salus-Gunn
Hemianopsie laterală omonimă	Absentă	Posibilă în sindromul de arteră sylviană posterioară
Semnul Babinski	Absent	Prezent
E.E.G.	Fără focare	Posibile focare de unde bio-electrice
Tipul demenţei	Globală	Lacunară
Evoluţia	Prelungită	Adesea în 2-3 ani
Semne periferice de ateroscleroză cerebrală	Necaracteristice	Caracteristice
Hipertensiune arterială	Necaracteristică	Adesea prezentă

TABELUL II

Elemente de diagnostic diferenţial între boala Pick, boala Alzheimer şi alte afecţiuni

Semne	Tumori	Ateroscleroza cerebrală	Paralizia generală progresivă	Demenţa senilă	Boala Pick	Boala Alzheimer
Fundul de ochi	Stază papilară	Angioscleroză Salus-Gunn	–	–	–	–
Sindrom de sylviană posterioară stângă	–	+Hemianopsie laterală omonimă	–	–	–	+Lipseşte hemianopsia omonimă
Crize epileptice	Posibil cu focar	Posibil cu focar; crize incomplete	Posibil	Nu	Nu	Da, fără complex vârf-undă
Semnul Babinski	Posibil unilateral	Posibil în accidentele vasculare unilateral	–	–	–	–
Reflex de apucare *(grasping)*	Prezent unilateral					

TABELUL II *(continuare)*

EEG focalizare	Prezentă	Posibil prezentă	–	–	–	–
Examenul macroscopic	Există tumoarea cerebrală	Zone de ramolițe	Gome și pahimeningită	Atrofii generalizate	Atrofii zonale	Atrofii dominante în cele trei regiuni
Examenul microscopic	Celule neoplazice	Distrugeri vasculare, degenerescență	Infiltrație limfocitară	Plăci senile celule Alzheimer degenerescență	Celule tumescente, bule argentofile	Celule neurofibrilare, degenerescență granulovacuolară

Tulburări psihice din ateroscleroza cerebrală

Tulburările psihice din ateroscleroza cerebrală sunt asociate etiopatogenic hipertensiunii arteriale (de exemplu, boala Binswanger).

Stările depresive

Stările depresive sunt însoțite de anxietate, idei obsesive, chiar delirante cu conținut hipocondriac, de prejudiciu de mică amplitudine (limitat la mediul familial, imediat), tulburări de somn. Sunt intersectate uneori de episoade confuzionale vesperale de tip *delirium*.

Sindrom maniacal organic

Sindrom maniacal organic/mania organică: agitație psihomotorie (în special nocturnă), logoree, fuga de idei, dezinhibiție comportamentală, tulburări hipnice. Pot apărea tulburări ale conștiinței cu dezorientare temporospațială. Debutul este caracteristic la o persoană în vârsta afectată de ASC. Spre deosebire de sindromul maniacal din tulburarea afectivă bipolară, euforia este mai ștearsă sau înlocuită de disforie și alături de ideile de mărire pot exista idei delirante fragmentare de gelozie și persecuție, idei ce sunt stereotipe și uneori cu caracter confabulator-fantastic. Această stare se intrică cu momente de agresivitate, coleroase sau cu tulburări de conștiință de tip delirant oneroid în care starea de agitație atinge paroxismul.

Sindromul demențial

Sindromul demențial poate îmbrăca forma demenței vasculare (descrise mai sus) cu instalare bruscă/progresivă și evoluție oscilantă, cu conservarea pentru mai multă vreme decât în demența senilă/Alzheimer, a nucleului personalității.

Boala Binswanger

Boala Binswanger (leukoencefalopatia ASC subcorticală cronică progresivă) este provocată de afectarea vaselor profunde perforante şi a capilarelor substanţei albe subcorticale prin ischemia cronică (datorată sclerozei prin lipohialinoză, ca în cazul celei hipertensive arteriolare). Are loc un proces degenerativ prin microinfarcte ale joncţiunii substanţei albe şi cenuşii profunde, care antrenează demenţa, dilatarea ventriculilor, pierderea difuză de substanţă albă subcorticală, mers cu baza lărgită, manifestări psihice de tip abulic, apatic. Metodele moderne de investigaţie (CT, RMN) au relevat frecvenţa mai mare a bolii decât s-a crezut şi importanţa factorilor de risc vasculari, prezenţa disfuncţiei subcorticale cu zone de cel puţin 2 mm de lezare a substanţei albe (edem, tumefiere oligodendroglială în formele acute, distrugere mielinică, leucoaraioză şi gliază în forma cronică) vizibile pe CT, RMN.

TULBURĂRI PSIHICE ÎN AFECŢIUNILE ENDOCRINE

Anxietatea şi depresia sunt cele mai frecvente simptome psihiatrice asociate endocrinopatiilor, simptome care nu îmbracă forme sindromale specifice unei endocrinopatii sau alteia.

Hipotiroidismul

Hipotiroidismul (mixedemul) se întâlneşte de cel puţin 5 ori mai frecvent la femei, între 30 şi 50 de ani, cea mai frecventă cauză la adulţi fiind tiroidita cronică limfocitară Hashimoto, urmată de hipotiroidismul endemic prin deficit alimentar de iod, atrofia idiopatică, insuficienţa antehipofizară secundară necrozei hipofizare post-partum (sindromul Sheehan), hipotiroidismul iatrogen (după administrarea de săruri de litiu, de agenţi antitiroidieni, sau prin tiroidectomie chirurgicală/radiochimică). Debutează insidios, ceea ce sugerează uneori depresia, cu somnolenţă, scăderea performanţelor cognitive, lentoare motorie şi psihică, tendinţă la izolare, letargie, iritabilitate; alterările calitative ale gândirii (chiar idei delirante sistematizate, paranoiace cu teme somatice) şi halucinaţiile pot constitui „nebunia mixedematoasă". Mai poate apărea comportamentul cverulent, izolat sau asociat stărilor psihotice. Claritatea conştiinţei este păstrată. Semnele somatice constau în aspectul caracteristic uscat, infiltrat, pufos al tegumentelor (mai ales la nivelul ochilor, feţei, extremităţilor, oboseală, creştere ponderală, inapetenţă, păr uscat, voce modificată (monotonă, răguşită), simptome de tunel carpian, ştergerea treimii exterioare a sprâncenelor, scăderea acuităţii auditive şi a toleranţei la frig. Tulburările psihotice sunt

tardive (pot lua aspect maniform sau paranoiac), dar simptomele de debut pun problema diagnosticului diferenţial cu deteriorarea predemenţială, depresia majoră, tulburarea bipolară I, boala Parkinson. Simptomatologia psihiatrică persistă la unii bolnavi chiar după tratamentul hormonal substitutiv. Testele de laborator relevă TSH crescut, T4 scăzut, bradicardie la ECG.

Hipertiroidismul

Hipertiroidismul (boala Basedow-Graves, tireotoxicoza) apare de trei ori mai frecvent la femei, între 20 şi 50 de ani. Una din cele mai frecvente forme clinice de tireotoxicoză este guşa multinodulară toxică. Semnele tipice sunt exoftalmia, tremorul digital fin, transpiraţiile, scăderea ponderală şi a toleranţei la căldură, eretismul cardiac (sufluri funcţionale, zgomote anormale, hiperpulsatilitatea vaselor), tahicardie, aritmii, astenie, diaree, scădere ponderală prin topirea proteinelor musculare în pofida apetitului crescut, hiperreflexie, clipit mai rar, retracţia pleoapelor. Paraclinic sunt T3, T4 crescuţi, TSHn scăzut, captarea T3 scăzută, EEG cu fibrilaţie atrială, alterări ale undelor P şi T. La acestea se asociază anxietatea, disforia, labilitatea afectivă, iritabilitatea, comportamentul grandios, chiar stări psihotice tranzitorii, insomnia, hiperactivitatea, nervozitatea. Semnele cognitive sunt scăderea concentrării atenţiei şi a fixării mnezice, scăderea capacităţii de apreciere rapidă a situaţiilor concrete. Pot apărea halucinaţii vizuale, idei delirante, episoade scurte de delirium. Bruscheţea variaţiilor anxioase şi prezenţa uneori a fricii de moarte pun problema diferenţierii lor de atacurile de panică, iar aspectul excitat al comportamentului, de episoadele maniacale. La bătrâni, tabloul clinic este dominat mai curând de lentoare motorie decât de excitaţie, precum şi de depresie, în timp ce somatic se constată topirea maselor musculare la nivelul proximal al membrelor, aritmii şi chiar semne de insuficienţă cardiacă. Criza tireotoxică este o stare gravă, care poate fi precipitată de boli somatice, intervenţii chirurgicale, discontinuarea terapiei antitiroidiene (metiltiouracil, propiltiouracil, Metimazol) de inhibare a sintezei hormonului tiroidian, sau consecutiv terapiei cu iod radioactiv a hipertiroidismului; se manifestă prin tahicardie, febră, slăbiciune generalizată.

Diagnosticul diferenţial al hipertiroidismului are în vedere afecţiuni cardio-vasculare, tumori oculte, intoxicaţia amfetaminică şi cu cocaină, mania, atacul de panică.

Hipoparatiroidismul

Hipoparatiroidismul (insuficienţa secreţiei paratiroidelor secundară iradierii terapeutice sau chirurgicală) apare rar, dar mai frecvent la femei, între 40 şi 60 de ani cu hiperreflexie, tetanie, spasme musculare, spasm carpopedal, laringian, senzaţii de amorţeală, hipocalcemie, piele uscată, malabsorbţie, diaree, dureri abdominale,

simptome de insuficienţă cardiacă congestivă şi simptome psihiatrice: iritabilitate, anxietate, hiperactivitate sau, dimpotrivă apatie, depresie, tendinţă la izolare. Paraclinic se înregistrează hipocalcemie, hipotensiune arterială, alungirea intervalului QT, aritmii ventriculare. Aceste simptome pot fi urmate de adevărate stări psihotice de aspect organic (cu confuzie, dezorientare, scăderea acuităţii senzoriumului).

Hiperparatiroidismul

Hiperparatiroidismul (cu hipercalcemie) apare de trei ori mai frecvent la femei, între 40 şi 60 de ani. Se manifestă prin fatigabilitate, oboseală, anorexie, greaţă, dispepsie, poliurie, scurtarea intervalului QT, calculi renali, insuficienţă renală, fracturi, ulcer peptic; simptomele psihiatrice sunt depresia, apatia, letargia, retardul motor, concentrarea mai dificilă a atenţiei şi diminuarea secundară a capacităţii de fixare mnezică, chiar stări confuzionale cu *delirium*. Tabloul psihic apare rar, la mai puţin de jumătate dintre pacienţi şi trebuie diferenţiat de tulburarea depresivă majoră, tulburarea schizo-afectivă.

Insuficienţa adreno-corticală

Insuficienţa adreno-corticală poate avea trei forme:

– insuficienţă primară, datorată afectării glandei (prin proces auto-imun, în boala Addison, sau prin atrofie idiopatică, proces infecţios, tumoare metastatică);

– insuficienţă secundară prin deficit de ACTH datorat insuficienţei hipofizare;

– insuficienţă terţiară (deficit hipotalamic de CRH).

Ultimele două forme apar după discontinuarea corticoizilor exogeni administraţi terapeutic, sau a ACTH, datorită efectului de suprimare a activităţii axului hipotalamo-hipofizo-cortico-adreno-suprarenal pe care îl induce acest tip de medicaţie. Insuficienţa suprarenală mai poate fi urmarea tumorilor hipofizare, traumatismelor, infecţiilor, infarctelor, ablaţiei chirurgicale. Simptomele psihice sunt superpozabile depresiei (inapetenţă, oboseală, ce trebuie diferenţiată de sindromul de oboseală cronică, apatie, izolare, scădere ponderală, pierderea interesului pentru activităţi plăcute), iar semnele fizice sunt greaţă, vomă, hipotensiune, hipoglicemie, hiperpigmentarea tegumentelor. Pot apărea stări psihotice, *delirium* în cazul acutizării insuficienţei adreno-corticale.

Hiperfuncţia corticosuprarenală

Hiperfuncţia corticosuprarenală este consecinţa: hipersecreţiei hipofizare de ACTH (boala Cushing din adenomul hipofizar); sindromului Cushing paraneoplazic

(din neoplasmul non-hipofizar, cu hipercorticism cronic prin hipersecreţie de ACTH, întâlnit mai frecvent în neoplasmul bronşic); hipersecreţiei primare de cortisol (ACTH independentă) într-o hiperplazie de cortex suprarenal. Simptomele psihice (anxietate asemănătoare tulburării anxioase generalizate sau atacului de panică, de care trebuie diferenţiată, depresie sau manie, iritabilitate, chiar agitaţie, insomnie, diminuarea atenţiei, memoriei, epuizare) pot preceda semnele tipice cushingoide (obezitate tronculară, facies „în lună plină", hirsutism, acnee, vergeturi cutanate, slăbire musculară, amenoree/impotenţă, HTA, creşterea corticoizilor plasmatici şi a secreţiei plasmatice de 17-hidroxicortisteroizi). Pot apărea idei suicidare (rata suicidului la cazurile netratate este 10%), rar episoade psihotice.

Diabetul insipid

Diabetul insipid este urmarea carenţei hormonului antidiuretic (ADH) (vasopresinei) secretat(ă) la nivelul nucleilor supraoptici şi paraventriculari ai sistemului hipotalamo-neurohipofizar (neurohipofiza/retrohipofiza în denumirea clasică). Tabloul clinic psihiatric poate prezenta episoade psihotice paranoide, depresive sau simptome nevrotiforme.

TULBURĂRI PSIHICE ÎN BOLILE HEMATOLOGICE

Porfiria acută intermitentă

Porfiria acută intermitentă este o afecţiune foarte rară, mai frecventă la femei, între 15 şi 40 de ani, cu transmitere autozomal-dominantă. Constă în perturbarea metabolismului porfirinei la nivel hepatic datorită deficitului de uroporfirinogen sintetază, cu creşterea şi eliminarea ei şi a precursorilor ei în urină. Se poate manifesta prin simptome psihice (anxietate severă cu debut acut, sugerând atacul de panică, variaţii dispoziţionale, insomnii, halucinaţii, deliruri de tip paranoiac, *delirium*, comportament agitat, chiar violent, cu izbucniri de furie) chiar înaintea simptomelor somatice (dureri abdominale, chiar abdomen acut, neuropatii periferice, tahicardie, HTA, slăbiciune generală, crize convulsive). Diagnosticul poate fi cu atât mai dificil cu cât aceste paciente pot avea un stil de viaţă nevrotic, care face ca tulburările de comportament să fie etichetate eronat drept crize conversive, iar administrarea în consecinţă a unor medicamente psihotrope să le agraveze starea. Boala se manifestă prin episoade acute, provocate de administrarea de sedative, anestezice, hipnotice barbiturice când cresc semnificativ uroporfirina, porfobilinogenul şi acidul beta-aminolevulinic urinare.

Anemiile

Anemia pernicioasă apare la femei de 40-60 de ani, cu astenie fizică, scădere ponderală, glosită, simptome gastrointestinale, polineuropatii periferice, la care se asociază simptome fizice: astenie psihică, greutate în concentrare, depresie cu idei de vinovăţie, autodevalorizare; examenul hematologic clarifică diagnosticul care poate fi confundat cu patologia (pre)involutivă.

TULBURĂRI PSIHICE ÎN NEOPLASMUL EXTRACRANIAN

Psiho-oncologia studiază implicaţiile psihologice şi psihiatrice ale cancerului. Din punct de vedere strict diagnostic, trebuie amintită o circumstanţă clinică cu totul particulară: cancerul pancreatic nediagnosticat, care poate debuta clinic atipic printr-o depresie majoră, de obicei fără caracterul „vital" conferit de trăirea de intensă culpabilitate şi autodepreciere din depresia majoră endogenă, dar care poate oculta tulburarea somatică primară, uneori chiar până la instalarea icterului mecanic, anorexiei, scăderii ponderale (întâlnită şi în depresia majoră) şi celorlalte simptome (greaţă, vărsături, dureri abdominale iradiate lombar). Riscul de eroare diagnostică este cu atât mai mare cu cât, dată fiind vârsta de apariţie a neoplasmului pancreatic (50-70 de ani), se poate opta pentru ipoteza depresiei de involuţie. Nu există încă o explicaţie argumentată, se presupune existenţa unor factori umorali depresogeni secretaţi de neoformaţia pancreatică. Sindroamele paraneoplazice (frecvent întâlnite în cancerele pulmonare, dar şi în cele de sân, uter, rinichi, testicul, tiroidă, colon) pot antrena modificări metabolice (hipercorticorticism, hipercalcemie, hiperparatiroidism, hipersecreţie de ADH) responsabile de schimbări ale comportamentului care pot preceda cu luni descoperirea cauzei primare. Aceste manifestări pot consta în: iniţial apar stări tranzitorii confuzionale, chiar episoade de agitaţie, apoi depresie, anxietate, schimbări de personalitate, halucinaţii, stări catatonice, tulburări de memorie care se instalează insidios (săptămâni-luni) probabil în contextul unei suferinţe difuze la nivelul zonelor limbice, temporale (encefalita limbică paraneoplazică).

Chisturile coloide benigne care se dezvoltă în ventriculul III exercită o presiune la nivel diencefalic, sfârşind prin a genera sindromul de HIC, dar înainte de acesta pot produce stări depresive, labilitate afectivă, episoade de *delirium* sau halucinatorii, tulburări comportamentale. Pe lângă simptomele psihiatrice din cadrul sindroamelor paraneoplazice, o categorie aparte o reprezintă sindroamele psihiatrice produse de medicaţia anticanceroasă (ex. interferonul care este frecvent asociat cu stări depresive, insomnie, anxietate, confuzie).

TULBURĂRI PSIHICE ÎN INTOXICAŢIA CU METALE GRELE ŞI INTOXICAŢIA CU MONOXID DE CARBON

Intoxicaţia cu Pb

Intoxicaţia cu Pb (saturnismul) constă în encefalopatia saturninică, rar întâlnită la adulţi, în afara cazurilor când aceştia au ingerat tetraetil de Pb, foarte liposolubil, deci apt de a atinge concentraţii crescute în SNC. Se manifestă prin greaţă, vomă, apariţia lizereului gingival albăstrui caracteristic, dureri abdominale, cefalee, ameţeală, letargie, ataxie, cecitate, eritrodermie, neuropatii predominant motorii, constipaţie la care se asociază simptome psihice (nelinişte, oboseală după încetarea lucrului dacă subiectul lucrează în mediu toxic, cu emanaţii de Pb, somnolenţă, dispoziţie depresivă, iritabilitate, episoade de *delirium*, deteriorări cognitive care pot ajunge, după expuneri masive, la demenţă). Diagnosticul se stabileşte cu ajutorul hemoleucogramei care relevă anemie hipocromă şi prezenţa de corpusculi eritrocitari bazofili. S-au identificat cazuri rare de tulburări de aspect autism/psihoză infantilă în intoxicaţia cronică la copii, care mai pot prezenta convulsii sau defecte cognitive sechelare. Agenţii chelatori (EDTA-versenat disodic de calciu), prin înlocuirea calciului de către Pb ionizat, formează chelaţii, compuşi mai puţin toxici decât Pb, care este excretat renal sub această formă.

Intoxicaţia cu mercur

Intoxicaţia cu mercur se manifestă prin gust metalic, tremor, dermatită, vomă, diaree sanguinolentă, insuficienţă renală, colaps (după ingestie acută), stomatită, la care se asociază iritabilitate, astenie, anxietate. În forma cronică apare iniţial dispoziţie depresivă, tulburări cognitive destul de pregnante, asociate cu vorbire dificilă, parestezii, ataxie cerebeloasă.

Intoxicaţia cu arsenic

Intoxicaţia cu arsenic apare la mineri, pictori sau în alte profesii cu expunere specifică. Semnele fizice în intoxicaţia de scurtă durată sunt dureri abdominale, diaree, greaţă, vomă, cefalee, fatigabilitate, polineuropatie simetrică, iar în cea cronică apar hiperpigmentaţia tegumentelor, alopecie, insuficienţă hepatică. Simptomele psihice iau forma episoadelor de *delirium* sau psihotice.

Intoxicaţia cu monoxid de carbon

Intoxicaţia cu monoxid de carbon se manifestă iniţial prin simptome de iritaţie nazală, tuse, greaţă, stare de slăbiciune. În stadiile avansate apare confuzie, iar în

intoxicaţiile subletale, tulburările psihice sunt profunde (*delirium*, episoade psihotice de tip paranoid) după care persistă sechele ireversibile de tip amnestic prin afectarea structurilor hipocampice, tulburări vizuale şi motorii de tip parkinsonian.

TULBURĂRI PSIHICE ÎN ALTE SUFERINŢE SISTEMICE*

Lupusul eritematos sistemic

Lupusul eritematos sistemic este de 8-10 ori mai frecvent la femei, poate mima tulburarea de conversie isterică datorită simptomelor neurologice precoce (tulburări motorii şi senzoriale, vorbire sacadată, nistagmus). Simptomele psihice sunt polimorfe şi constau în oscilaţii ale dispoziţiei, predomină însă depresia, mai rar apar uşoară euforie şi tulburări de comportament care sugerează schimbarea personalităţii. Rar pot apărea episoade psihotice.

Arterita temporală

Arterita temporală (arterita cu celule gigant) este rară, de două ori mai frecventă la femei, apare după vârsta de 50 de ani, cu cefalee (care domină tabloul clinic, este uni-/bilaterală, cu localizare temporală la 50% dintre subiecţi, începe uneori brusc, dar la majoritatea pacienţilor este superficială şi se însoţeşte de stare de rău general, putând fi însoţită şi de crize lancinante, ca în migrenă, fără să fie însă pulsatilă), prezenţa nodulilor roşietici periarteriali, artralgii, mialgii, subfebrilităţi, pierderea treptată a vederii, claudicaţii în mandibulă, pierdere ponderală, la care se pot asocia depresie, stări psihotice şi confuzionale tranzitorii. Diagnosticul rapid se pune şi pe sesizarea sensibilităţii la palparea pielii capului, bolnavul neputând să-şi usuce părul homolateral, sau să doarmă pe aceeaşi parte, inclusiv pe baza biopsiei arterei temporale; diagnosticul precoce va evita instalarea cecităţii, care apare la 50% dintre subiecţi în absenţa corticoterapiei.

Encefalopatiile metabolice

Encefalopatiile metabolice corespund, din punct de vedere psihiatric, tulburării de conştiinţă, cu evoluţie oscilantă şi asociind sindroame multiple (agitaţia psiho-

* Paragraf redactat de D. Prelipceanu, C. Udrea

motorie, *delirium*-ul, sindromul anxios, sindromul amnestic în mixaje de asemenea variate, simultane sau/şi consecutive).

ENCEFALOPATIA HEPATO-PORTALĂ

Encefalopatia hepato-portală se manifestă prin icter, ataxie, incoordonare, convulsii, foetor hepatic, *flapping tremor.* Semnele psihice precoce sunt diminuarea acuităţii cognitive, apoi instalarea progresivă, cu eventuale scurte reveniri, a unei lentori psihice, scăderea concentrării atenţiei, iritabilitate, dezorientare pasageră, inversarea ritmului veghe-somn, comportament inadecvat, somnolenţă, dezorientare, incoerenţă, confuzie evidentă, agitaţie.

INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

Insuficienţa renală cronică se manifestă prin tulburări cognitive uşoare, apoi din ce în ce mai accentuate, care se îmbunătăţesc după dializă. Pacienţii în dializă sunt de obicei iritabili, obosiţi, depresivi, anxioşi, dependenţi de spital (de care preferă să nu se îndepărteze), în stadiile tardive ale insuficienţei survenind crize convulsive, sau crize de tip temporal, parţial complexe, manifestate prin tulburări de comportament, de percepţie (halucinaţii, iluzii vizuale patologice), labilitate afectivă, stări confuzive. Insuficienţa renală acută se manifestă prin tulburarea acută a conştiinţei de tip *delirium*, cu vărsături, hiperrefexie, crize convulsive, letargie şi, în final, comă.

ENCEFALOPATIA HIPOGLICEMICĂ

Encefalopatia hipoglicemică poate apărea în insulinoamele pancreatice, în proporţie egală la ambele sexe. Simptomele fizice sunt transpiraţiile, tremor, oboseală marcată, ameţeli, senzaţie de foame, iar cele psihice: anxietate intensă, stare depresivă, iritabilitate, obnubilare, alteori stări confuzionale, agitaţie. Apare postprandial (reactiv la eliberarea masivă de insulină), în perioadele de post. Se pot decela anticorpi antiinsulinici. Se va diferenţia de atacul de panică, beţia acută (alcoolicii sunt hipoglicemici), starea de nelinişte agitată nu va trebui să ne îndepărteze atenţia de la posibila cauză organică a acestei stări. Crize hipoglicemice repetate pot duce la instalarea unui sindrom amnestic prin afectarea structurilor hipocampului.

Acidoza diabetică

Pacienţii prezintă fatigabilitate, letargie, cefalee, greaţă, vomă, stare de delirium care se instalează, mai ales la vârstnicii cu diabet insulino-dependent, odată cu variaţiile metabolice induse de oscilaţiile de osmolaritate plasmatică generate de administrarea inadecvată a tratamentului. *Delirium*-ul se remite lent, odată cu reechilibrarea metabolică şi hidro-electrolitică în condiţii de spitalizare, într-un serviciu de specialitate.

Hipoxia cronică

Hipoxia cronică din suferinţele pulmonare cronic obstructive/restrictive sau din insuficienţa cardiacă cronică se poate manifesta şi prin anxietate difuză, somnolenţă, scurte episoade de obnubilare a conştiinţei, diminuarea capacităţii de concentrare, senzaţie de oboseală.

TULBURĂRI PSIHICE ÎN AFECŢIUNI RESPIRATORII

Astmul

Astmul este o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii caracterizată prin bronhoconstricţie episodică cu durată între câteva secunde şi câteva ore. Factorii declanşatori sunt consideraţi a fi alergenii, infecţiile căilor respiratorii superioare, suprasolicitarea, presiunea psihică, frigul, medicamentele, noxele din atmosferă. Mai mult de 30% din pacienţii diagnosticaţi cu astm bronşic îndeplinesc criteriile pentru tulburarea de panică sau agorafobie. Frica de dispnee poate declanşa o criză de astm în mod direct şi niveluri crescute de anxietate sunt asociate cu creşterea ratei spitalizării şi a mortalităţii asociate astmului. Anumite trăsături de personalitate la pacienţii astmatici (frica intensă, labilitatea emoţională, frica de respingere), se asociază cu o utilizare excesivă a corticosteroizilor şi bronhodilatatoarelor şi cu o creştere a duratei spitalizării peste medie.

Boala pulmonară obstructivă cronică

Boala pulmonară obstructivă cronică este caracterizată prin tuse cu expectoraţie, emfizem şi inflamaţia cronică a căilor respiratorii. În această patologie întâlnim o incidenţă crescută a tulburărilor anxioase (16-34% faţă de o medie în populaţia generală de 15%), a tulburării de panică (8-24% faţă de media generală de 1,5%). Pacienţii cu BPOC cu simptome rezistente trataţi cu doze mari de alfa$_2$-agonişti au un risc crescut de apariţie a efectelor adverse – tremor, anxietate şi tulburări hipnice.

Sindromul de hiperventilaţie

Pacienţii respiră frecvent şi profund timp de câteva minute acuzând anxietate, ameţeală, sufocare, durere cronică, palpitaţii, parestezii la nivelul gurii, mâinilor şi picioarelor şi, în final, se poate produce sincopa. Simptomele se datorează vasoconstricţiei cerebrale rezultată din scăderea presiunii CO_2 la nivel cerebral.

AFECŢIUNI PSIHICE LA PACIENŢII CU AFECŢIUNI ALE SISTEMULUI GASTROINTESTINAL

Ulcerul peptic

Ulcerul peptic e caracterizat de ulceraţii în porţiunea distală a stomacului şi în cea proximală a duodenului ca urmare a hipersecreţiei de acid gastric, la care se asociază frecvent şi cu infecţia cu *H. pylori*. Simptomele includ durere epigastrică calmată de alimente sau antiacide, greaţă, vărsături, dispepsie sau semne de hemoragie gastrointestinală (hematemeză sau melenă). Studiile au sugerat rolul factorilor psihologici în creşterea vulnerabilităţii pentru ulcer având ca mecanism creşterea secreţiei gastrice de HCl. Evenimentele de viaţă stresante duc la scăderea imunităţii şi creşterea susceptibilităţii la infecţia cu *H. pylori*.

Boala Crohn

Boala Crohn este o boală inflamatorie cronică a intestinului, având ca simptome durerile abdominale, diareea, scăderea ponderală. Studiile arată că un număr mare dintre aceşti pacienţi (23%) au fost diagnosticaţi cu tulburare de panică înaintea debutului bolii.

Colita ulcerohemoragică

Colita ulcerohemoragică este o afecţiune inflamatorie cronică a intestinului gros având ca simptom principal diareea hemoragică. La unii pacienţi, factorii psihiatrici joacă un rol important în apariţia şi complexitatea afecţiunii. Unii autori au raportat o creştere a incidenţei tulburării de personalitate de tip dependent la aceşti pacienţi.

AFECŢIUNI PSIHICE ŞI TULBURĂRILE DERMATOLOGICE*

Dermatita atopică este o afecţiune cronică caracterizată prin prurit şi eczeme care debutează frecvent ca o erupţie maculopapuloasă pruriginoasă. Pacienţii cu

* Paragraf redactat de dr. C. Udrea.

această afecţiune tind să fie mai anxioşi şi mai depresivi decât grupul de control. La rândul lor, anxietatea şi depresia exacerbează dermatita amplificând pruritul.

Psoriazisul este o afecţiune cutanată cronică, cu evoluţie de lungă durată, caracterizată prin apariţia unor plăci roşii (eritematoase), proeminente, bine delimitate, acoperite de scuame groase („coji"), albe-sidefii, uşor detaşabile. Departe de a fi o simplă problemă cosmetică, psoriazisul este însoţit de o alterare profundă a vieţii individului, psoriazisul fiind o boală handicapantă prin excelenţă, indiferent dacă este vorba de un handicap fizic, psihic sau socio-profesional. Studii controlate au decelat la pacienţii cu psoriazis niveluri ridicate ale anxietăţii, depresiei şi o asociere semnificativă cu tulburările de personalitate (schizoide, evitante, pasiv-agresive, şi obsesiv-compulsive).

Escoriaţii psihogene sunt leziuni de grataj ca răspuns la o senzaţie de prurit cutanat sau ca urmare a nevoii de a îndepărta o neregularitate de pe piele (ex. acnee). Comportamentul se aseamănă cu cel din patologia obsesiv-compulsivă (repetitiv, ritualic, reduce tensiunea, pacienţii încearcă, de multe ori fără succes, să se abţină). Leziunile sunt tipice, în zonele accesibile.

Hiperhidroza este reprezentată de creşterea transpiraţiei la nivelul palmelor, plantelor şi axilei în condiţii de stres, frică şi tensiune. În condiţii de stres prelungit transpiraţia excesivă poate duce la afecţiuni tegumentare ca erupţii, infecţii, roşeaţă.

Urticaria idiopatică cronică

La pacienţii care prezintă urticarie de cauză psihogenă se asociază anxietate şi depresie. Femeile au predispoziţie mai mare de a dezvolta simptome psihice semnificative. S-a observat o corelare între evenimentele stresante de viaţă şi apariţia urticariei, dar este încă neclar dacă simptomele psihice sunt o urmare a apariţiei urticariei sau dacă acestea joacă un rol important în debutul şi agravarea leziunilor cutanate.

AFECŢIUNI PSIHICE ŞI BOLILE MUSCULOSCHELETALE*

Poliartrita reumatoidă

Poliartrita reumatoidă este o boală reumatismală inflamatorie caracterizată printr-o afectare a sinovialei. Poliartrita reumatoidă este o afecţiune cu predominanţă

* Paragraf redactat de dr. C. Udrea.

net feminină, care afectează îndeosebi articulaţiile membrelor, în particular pe cele ale mâinilor, încheieturii mâinii, antepiciorului; aceste atingeri, de gravitate foarte variabilă, sunt, în general, bilaterale şi simetrice. Depresia acompaniază artrita reumatoidă în 20% din cazuri, iar această comorbiditate duce la un status funcţional mai prost, susceptibilitate mai mare de apariţie a altor afecţiuni medicale, pacienţii trăiesc durerea mai intens şi solicită mai mult îngrijiri medicale. Somnul este adesea perturbat de durerea articulară. Tratamentul constă în AINS, mirtazapină.

Fibromialgia

Fibromialgia constă în durere cu localizare variabilă şi rigiditate a ţesuturilor moi. Este o afecţiune mai frecventă la femei decât la bărbaţi. Etiologia este necunoscută, dar relaţia dintre stres, spasm şi durere ar putea fi o explicaţie. Durerea este însoţită de oboseală, anxietate, tulburări ale somnului (mai ales din cauza durerii).

Bibliografie

Coculescu M. – *Neuroendocrinologie clinică,* Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1986.

Alexandrescu L., Ionescu G. – Tulburări psihice în bolile endocrine. În: Predescu V. (sub red.), Psihiatrie, vol. II, Edit. Medicală, Bucureşti, 1998, 536-552.

Arseni C., Popoviciu L. – *Epilepsiile*, Edit. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1984.

Ey H., Bernanrd P., Brisset C. – *Manuel de psychiatrie,* Masson et Cie, Paris, 974.

Lader M.H. (ed) – Mental disorders and somatic illness, Shepherd M. (gen. ed.) *Handbook of psychiatry,* vol. II, Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1983.

Lishman A.W. – *Organic Psychiatry,* ed a IV-a, Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1997.

Mayer-Gross W., Slater E., Roth M. – *Clinical psychiatry,* ed. a III-a, Londra, Bailliere, Tindal/Cassel, 1972.

Milea St., Roman I. – Tulburări psihice în epilepsii. În: Predescu V. (sub red.), *Psihiatrie*, vol. II, Edit. Medicală, Bucureşti, 1998, 608-668.

Moore D.P. – Mental disorders due to a general medical condition. În: Tasman A., Kay J., Liebarman J.A, First M.B, Maj M. (eds.) - *Psychiatry,* vol. I, ed. a III-a, John Wiley and Sons, Chichester, 2008, 931-956.

Oancea C., Neicu N., Cucu I., Roman I., Alexandrescu L. – Psihoze infecţioase. Patologie psihică, simptomatică şi organică. În: Predescu V. (sub red.), *Psihiatrie*, vol.II, Edit. Medicală, Bucureşti, 1998, 397-445.

Popa C. – *Neurologie*, Edit. Naţională, Bucureşti, 1997.

Popoviciu L. – *Epilepsiile*, Edit. Dacia, Cluj, 1976.

Prelipceanu D. – *Psihiatrie, note de curs,* Infomedica, Bucureşti, 2003.

Prelipceanu D. – Sindrom psihoorganic alcoolic cronic acutizat heterotoxic, *Neurol. Psih. Neurochir.,* 1985, XXX, 1, 65-68.

Roberts J.K.A. – *Differential diagnosis in neuropsychiatry,* J. Wiley and Sons, Chichester, 1989.

Rundell J.R, Wise MC. – *Textbook of consultation liason psychiatry,* Amer. Psychiat. Press, Washington DC, 1996.

Sadock B.J, Sadock V.A. – *Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry,* ed. a X-a, Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, 2007.

Samuels M.A. (ed.) – *Manual of neurologic therapeutics,* Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999.

Sartorius N., Goldberg F.D., de Girolamo G. ş.a. (eds.) – *Psychological disorders in general medical settings,* Hogrefe and Huber Publ., Toronto, 1990.

Trimble M.R. – *Biological psychiatry,* J. Wiley and Sons, Chichester, 1988.

Tulburări psihice în bolile cardiovasculare

E. Călinescu

TULBURĂRI PSIHICE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Stările de *delirium* sau tulburări mai superficiale de conştiinţă, de tip crepuscular pot apărea pasager, uneori cu caracter paroxistic în creşterile bruşte ale TA. Obnubilarea conştiinţei se poate însoţi de lipotimii şi este urmată de scurte perioade de amnezie lacunară. Episoadele confuzionale se însoţesc şi de semne neurologice (disartrie, cecitate, surditate, hiper-/hipoestezii, fenomene afazice, paralizii) reversibile, ceea ce le deosebeşte de simptomele similare din ateroscleroza cerebrală.

Persoanele cu tulburări psihice prezintă un grad ridicat de morbiditate şi mortalitate prin boli cardiovasculare, comparativ cu populaţia generală (Phelan, 2001). Rata mortalităţii prin boli cardiovasculare este mai mare decât rata mortalităţii prin sinucidere la aceşti pacienţi. Aceasta se explică prin disfuncţii metabolice şi endocrine ca urmare a tratamentului psihiatric (risc crescut de obezitate, diabet zaharat, hipertensiune arterială), cât şi datorită comportamentelor negative asupra sănătăţii (fumat excesiv, sedentarism, nonaderenţă la tratament datorită neconştientizării afecţiunii de către persoanele cu tulburări psihice severe).

Pe de altă parte, pentru persoanele cu tulburări psihice, accesul şi monitorizarea bolilor somatice (inclusiv a bolilor cardiovasculare) la serviciile de medicină generală este dificil, limitat (prin nonaderenţa pacientului, neimplicarea aparţinătorilor, relaţii complicate cu furnizorii de servicii medicale etc.), ducând la subdiagnosticarea şi subtratarea bolilor cardiovasculare la aceşti pacienţi. Într-un studiu prospectiv ce a inclus 88.000 de pacienţi cu infarct miocardic şi tulburări psihice, mortalitatea prin boli cardiovasculare a fost de 34% la pacienţii cu schizofrenie şi de 19% la ceilalţi pacienţi cu tulburări psihice (Drus, 2001).

Sindromul metabolic este o afecţiune frecventă în SUA, fiind prezent la 25% dintre adulţii din populaţia generală şi la 50-60% dintre persoanele cu indice de masă corporală peste 30 (Park, 2003). Aceştia din urmă au un risc de evenimente cardiovasculare în 10 ani între 16-18%. La evaluarea somatică a pacienţilor cu schizofrenie incluşi în studiul CATIE, prevalenţa sindromului metabolic a fost de două ori mai mare decât în populaţia generală (McEvoy, 2005). Dintre cei aproximativ 1.500 de pacienţi cu schizofrenie în tratament cu antipsihotice incluşi într-un studiu din 2005 (studiul CATIE), 88% nu au primit tratament pentru dislipidemie, 30% nu au primit tratament pentru diabet şi 62% nu au primit tratament pentru hipertensiune (Nasrallah, 2006).

Unele studii estimează că schizofrenia reduce speranţa de viaţă cu 20%. La pacienţii cu schizofrenie, femeile au risc de 50% de a dezvolta o boală cardiovasculară, iar bărbaţii au un risc de 34%, comparativ cu populaţia generală.

În timp ce pacienţii cu schizofrenie au un risc crescut pentru obezitate, insuficienţă cardiacă şi demenţă, pacienţii cu tulburare afectivă bipolară au un risc crescut pentru diabet şi demenţă. Riscul de mortalitate prin boală cardiovasculară la pacienţii cu tulburare afectivă bipolară este de 1,9 ori mai mare la bărbaţi şi de 2,6 ori mai mare la femei, comparativ cu populaţia generală.

În câteva studii a fost urmărită pe termen lung relaţia dintre trăsăturile de personalitate, tulburările de personalitate şi bolile cardiovasculare. Dintre trăsăturile de personalitate, se consideră că ostilitatea, furia, nesiguranţa, izolarea socială sunt asociate cu bolile cardiovasculare. Dintre tulburările de personalitate, personalitatea evitantă, schizoidă, obsesiv-compulsivă, personalitatea emoţional-instabilă, tip *borderline* prezintă o asociere semnificativă statistic cu bolile cardiovasculare. Cea mai mare incidenţă s-a găsit la cei cu tulburare de personalitate emoţional-instabilă, tip *borderline*. Se consideră că anumite aspecte comportamentale ale tulburării de personalitate emoţional-instabilă ar putea interfera cu gestionarea condiţiilor medicale cronice, ce sunt cunoscute ca factori de risc (hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, diabetul). Stresul generat de simptome, abilităţile scăzute de adaptare asociate cu managementul deficitar al condiţiilor medicale cronice duc la scăderea calităţii vieţii, pierderea autonomiei şi interacţiuni dificile cu furnizorii de servicii medicale. Altă posibilă explicaţie a riscului crescut de evenimente cardiovasculare la pacienţii cu tulburări de personalitate ar fi asocierea cu alte tulburări psihice, mai ales cu depresia şi anxietatea.

Tulburarea distimică se întâlneşte la aproximativ 15% dintre pacienţii cu boală cardiovasculară, iar tulburările legate de uzul de substanţe, la 19% dintre aceşti pacienţi (Bankier, 2004).

Fumatul şi abuzul de alcool reprezintă importanţi factori de risc pentru bolile cardiovasculare.Tabagismul este prima cauză de morbiditate, de decese premature şi un discutat şi cunoscut factor de risc în bolile cardiovasculare. Uzul de alcool până la două unităţi pe zi este considerat a nu avea efecte nocive, ci chiar un efect protector asupra sistemului cardiovascular. Există şi în prezent controverse legate de cauzalitatea directă dintre uzul de alcool şi boala cardiovasculară. Unii cercetători

susţin că persoanele abstinente sunt o populaţie de control inadecvată deoarece abstinenţa se poate datora unei comorbidităţi sau abuzului/dependenţei la etanol în antecedente. În plus, dieta, stilul de viaţă şi factorii socio-economici pot fi diferiţi printre persoanele abstinente.

Abuzul de alcool modifică funcţia cardiovasculară prin modularea concentraţiilor serice de lipoproteine, HDL, LDL, şi trigliceride cu rol important în dezvoltarea plăcii de aterom şi în modificările degenerative din peretele arterial. Creşterea HDL-colesterolului la cei care consumă cel mult două unităţi/zi ar fi unul dintre efectele protectoare cardiace ale alcoolului. În acelaşi timp uzul de alcool creşte nivelul trigliceridelor care reprezintă un factor de risc cardiovascular. Alcoolul acţionează şi asupra factorilor coagulării. Cel mai studiat dintre aceşti factori este fibrinogenul care este convertit în fibrină în timpul formării cheagului de sânge. Alcoolul determină scăderea nivelului de fibrinogen şi acţionează, de asemenea, asupra proteinelor implicate în coagulare şi fibrinoliză. De exemplu, creşte nivelul factorului tisular de activare al plasminogenului (t-PA), ceea ce ar fi de aşteptat să scadă riscul de boli cardiovasculare, însă studiile au demonstrat că are efect de creştere al riscului cardiovascular. Una dintre explicaţii ar fi că t-PA este legat în sânge de inhibitorul activatorului de plasminogen (plasminogen activator inhibitor - 1) fiind inactiv. Alcoolul duce, de asemenea, la scăderea lipoproteinelor care sunt particule lipidice ce influenţează activitatea fibrinolitică. Alt efect este asupra agregării plachetare pe care o inhibă. Creşterea HDL-colesterolului, acţiunea asupra fibrinogenului şi asupra activităţii plachetare ar putea reprezenta mecanisme importante prin care alcoolul ar putea preveni bolile cardiovasculare. Un alt mecanism al efectelor alcoolului implică modularea semnalizării celulare în endoteliu, care trimit semnale chimice ca răspuns la depozitele de lipide din artere. Acestea declanşează un răspuns inflamator, iar printr-o cascadă de evenimente contribuie la formarea plăcii de aterom la locul inflamaţiei. Acetaldehida, un produs de metabolism al alcoolului, este un oxidant, ce favorizează eliberarea de radicali liberi de oxigen ce duc la disfuncţie endotelială şi tisulară secundară. Alcoolul are însă efecte şi asupra factorilor de risc cardiovascular: creşte tensiunea arterială la persoanele cu uz nociv de etanol atât la cei cu antecedente de hipertensiune arterială, cât şi la cei fără astfel de antecedente. Abuzul de alcool este asociat cu o varietate de boli cardiovasculare: cardiomiopatia alcoolică, insuficienţa cardiacă, fibrilaţia atrială, *flutter*-ul atrial, alte aritmii supraventriculare, extrasistole ventriculare, hipertensiune arterială, infarct miocardic.

Factorii genetici modulează, de asemenea, relaţia dintre uzul de alcool şi bolile cardiovasculare. Alcool dehidrogenaza are trei variante (ADH1, ADH2, ADH3). Dintre acestea, ADH3 are două alele (variante genetice) comune care duc la metabolizarea alcoolului în două moduri (încet sau repede). Fiecare persoană are două cópii ale genei ADH3, una moştenită de la mamă şi una de la tată. O persoană poate fie să aibă două alele rapide, fie două alele lente, fie una rapidă şi una lentă. Cercetătorii au descoperit că la persoanele cu uz de alcool zilnic, HDL-colesterolul creşte odată cu numărul de alele lente ale ADH3: cei cu două alele lente ADH3 au un nivel mai ridicat

de HDL-colesterol comparativ cu cei fără sau cu o alelă ADH3. Deoarece fiecare persoană are o combinaţie unică de factori (de ex. vârsta, sexul, antecedentele heredocolaterale) balanţa risc-beneficiu este unică pentru fiecare persoană care uzează de alcool. În lumina unor dovezi substanţiale şi de multe ori contradictorii cu privire la efectele asupra sănătăţii ale uzului de alcool, nu se poate face o recomandare simplă în ceea ce priveşte nivelul optim al uzului de alcool. În absenţa unei astfel de recomandări, oamenii ar trebui să consulte medicii lor în ceea ce priveşte siguranţa sau riscul dat de uzul de alcool şi deciziile trebuie să fie personalizate.

Este cunoscut impactul distructiv asupra sănătăţii somatice şi psihice a uzului/abuzului de substanţe ilicite. Asupra sistemului cardiovascular, uzul/abuzul de amfetamină şi methamfetamină poate provoca tahicardie, aritmie cardiacă, hipertensiune arterială, moarte subită prin aritmie cardiacă. Cocaina poate provoca vasoconstricţie, hipertensiune arterială, tahicardie, aritmie, sindrom coronarian ischemic, cardiomiopatie la cocaină. În ceea ce priveşte alte substanţe psihoactive şi bolile cardiovasculare: heroina şi alte opioide pot produce aritmii, edem pulmonar acut şi pot reduce debitul cardiac. Canabisul determină mai puţine efecte cardiovasculare decât opioidele, dar utilizarea cronică duce la tulburări cognitive.

Cea mai frecventă tulburare psihică întâlnită la pacienţii cu boală cardiovasculară este tulburarea depresivă. Se estimează că prevalenţa depresiei (tulburarea depresivă majoră) în rândul pacienţilor cu boală cardiacă este între 15 şi 23% (Glassman, 2002; Jiang, 2001, Lesperance, 2000). Depresia este de aproximativ două ori mai frecventă la femeile cu boală cardiovasculară, decât la bărbaţi (Naqvi, 2005). La pacienţii cunoscuţi cu boală cardiacă, tulburarea depresivă este responsabilă de o creştere de aproximativ 3-4 ori a riscului de mortalitate cardiovasculară. Anxietatea are, de asemenea, o prevalenţă ridicată la populaţia cardiacă: între 28-44% la populaţia tânără şi între 14-24% la populaţia în vârstă (peste 65 de ani). De cele mai multe ori, depresia şi anxietatea sunt tulburări comorbide sau anxietatea este un simptom în cadrul tulburării depresive.

Depresia poate evolua în acest context, probabil, şi ca o reacţie normală la stresul faţă de o afecţiune gravă, cu caracter vital, dar şi ca o reacţie de adaptare la boala cardiovasculară (mai ales post-infarct), episodul depresiv fiind precipitat de afecţiunea cardiacă, ce intervine astfel, în ritmicitatea naturală a evoluţiei periodice a episoadelor depresive în cadrul tulburării depresive majore.

Cercetători finlandezi au studiat prevalenţa suicidului la pacienţii depresivi cu boală cardiovasculară şi au găsit următoarele procente: 8% la pacienţii cu un eveniment coronarian acut în antecedente şi 12% la ceilalţi pacienţi cu boală cardiovasculară. Prevalenţa suicidului la pacienţii cu boală cardiovasculară spitalizaţi nu a fost crescută, ci egală cu cea din populaţia generală finlandeză (11%). În ceea ce priveşte tentativele de suicid, s-a evaluat că acestea ar fi de două ori mai frecvente la pacienţii cu boală cardiovasculară decât în populaţia generală. Acest studiu sugerează că depresia la pacienţii cu boală cardiovasculară contribuie la creşterea riscului de suicid la aceşti pacienţi. Studii suplimentare sunt necesare pentru a afla factorii de risc pentru suicid la pacienţii cu boală cardiovasculară (Mainio, 2010).

Mecanismele etiologice cunoscute, prin care depresia şi/sau anxietatea influenţează evoluţia şi prognosticul bolii cardiovasculare sunt similare, dar incomplet elucidate. Pacienţii prezintă, ca răspuns la stresul emoţional, activarea sistemului nervos simpatic şi a celui hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal. Ca urmare a activării celor două sisteme apar: hipercortizolemia, niveluri ridicate ale catecolaminelor în sânge, activare anormală a plachetelor, creşterea *marker*-ilor inflamatori şi disfuncţie endotelială. Aceste modificări fiziologice sunt prezente, de asemenea, la pacienţii depresivi fără boală cardiacă. La dispariţia factorilor de stres cele două sisteme ar trebui să revină la funcţia lor bazală. Predispoziţia genetică, cum ar fi polimorfismul genei transportoare a serotoninei, împreună cu factorii de mediu ar putea explica de ce unele persoane se adaptează factorilor de stres, iar altele dezvoltă depresie. Modificările comportamentale nu influenţează prin mecanisme directe evoluţia şi prognosticul defavorabil al depresiei asociate cu boala cardiovasculară, însă pot deveni o barieră în calea acordării de îngrijiri medicale optime. Astfel, pacienţii cu tulburare depresivă pot fi mai puţin aderenţi la tratament, la modificarea stilului de viaţă (de ex. renunţarea la fumat, exerciţii fizice, monitorizarea greutăţii) şi chiar la dispensarizarea cardiacă (revenirea la control, monitorizarea funcţiei cardiace), comparativ cu cei fără depresie.

Comorbiditatea boală cardiovasculară – depresie constituie o dificultate pentru evaluarea eficienţei tratamentului antidepresiv. Epoca antidepresivelor triciclice, întinsă pe durata ultimelor patru decenii ale secolului trecut, a fost marcată de aşa-numita cardiotoxicitate a acestor compuşi, care le limita utilizarea până la a se evita folosirea la pacientul depresiv cu probleme cardiace, situaţie în care acestuia i se prescriau fie doze subterapeutice, fie alte medicaţii cu efect colateral asupra depresiei, de obicei anxiolitice. În anii optzeci, inhibitoarele selective ale recaptării serotoninei (ISRS sau/după abrevierea anglofonă, larg utilizată şi la noi, SSRI) au reprezentat o nouă generaţie de antidepresive, cu eficienţă terapeutică comparabilă cu a antidepresivelor triciclice, dar cu un profil de siguranţă mult mai mare în administrarea lor. Reducerea efectelor secundare şi adverse, mai ales, diminuarea efectelor anticolinergice, a conferit acestei clase de antidepresive o toxicitate mai redusă, în special, o cardiotoxicitate mai redusă, mai puţine efecte neplăcute resimţite de pacienţi (ceea ce a determinat creşterea complianţei la ISRS). Aceste caracteristici le-au făcut să fie larg prescrise în lumea întreagă, de psihiatri, dar şi de medici de alte specialităţi. În acest context general, în anul 2002, studiul lui Glassman şi colab. (SADHART) elucidează un domeniu important al spectrului de prescripţii ale ISRS, aducând dovezile necesare pentru fundamentarea administrării acestor antidepresive în cazul comorbidităţii afecţiunilor coronariene cu depresia primară. Studiul a inclus 369 de pacienţi cu un eveniment coronarian acut recent şi tulburare depresivă majoră. Mecanismul prin care ISRS ar reduce riscul de evenimente cardiovasculare ar fi inhibarea captării plachetare a serotoninei, a mobilizării intracelulare a calciului cu creşterea secundară a timpului de sângerare (efect secundar cunoscut al ISRS), ceea ce duce la diminuarea riscului formării trombusului coronarian. În 2007,

un studiu canadian (CREATE) susţine utilizarea antidepresivelor cu mecanism prin recaptare a serotoninei (ISRS) la 284 de pacienţi cu boală coronariană stabilă şi tulburare depresivă majoră.

Antidepresivele duale şi-au dovedit, de asemenea, eficacitatea şi tolerabilitatea la pacienţii ce au prezentat infarct miocardic şi depresie, aşa cum rezultă din alt studiu publicat în 2007 (studiul MIND – IT) (Schulman, 2008). S-a luat în consideraţie şi psihoterapia bazată pe intervenţii cognitiv-comportamentale (studiul ENRICHD) (Berkman, 2003). În prezent, este acceptată eficienţa tratamentului psihofarmacologic şi psihoterapeutic asupra depresiei însă rămân controversate rezultatele studiilor asupra relaţiei dintre depresie şi evoluţia, prognosticul şi mortalitatea prin boli cardiovasculare. Aceste studii nu au reuşit să demonstreze beneficii semnificative statistic asupra evoluţiei şi prognosticului bolilor cardiovasculare, ca urmare a tratamentului depresiei. Rămân a fi determinate cele mai eficiente modalităţi de tratament (psihofarmacologic sau psihoterapeutic) al pacienţilor cu depresie şi boli cardiovasculare. Se consideră că, în următorii ani, se vor obţine rezultate edificatoare asupra relaţiei dintre depresie şi evoluţia, prognosticul şi mortalitatea prin boli cardiovasculare.

Bibliografie

Bankier B., Januzzi J.L., Littman A.B. – The High Prevalence of Multiple Psychiatric Disorders in Stable Outpatients With Coronary Heart Disease. *Psychosomatic Medicine* 2004; 66:645-650.

Berkman L.F., Blumenthal J., Burg M. et al – Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomized trial. *JAMA* 2003; 289:3106-3116.

Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al – Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT gene. *Sci.,* 2003; 301:386–389.

Colton C.W., Manderscheid R.W. – Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev. Chronic Dis.,* 2006; 3:11-14.

Druss B.G., Bradford W.D., Rosenheck R.A. et al – Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. *Arch. Gen. Psychiat.,* 2001; 58(6):565-572.

Druss B.G., Marcus S.C., Campbell J. et al – Medical services for clients in community mental health centers: results from a national survey. *Psychiat. Serv.,* 2008; 59:917-920.

Frishman W.H., Del Vecchio A., Sanal S. et al – Cardiovascular manifestations of substance abuse: part 2: alcohol, amphetamines, heroin, cannabis, and caffeine. *Heart Dis.* 2003, 5(4):253-271.

Glassman A.H., O' Connor C.M., Califf R.M. et al – Sertraline Treatment of Major Depression in Patients With Acute MI or Unstable Angina (SADHART). *JAMA* 2002; 288:701-709.

Jiang W., Alexander J., Christopher E. et al. – Relationship of Depression to Increased Risk of Mortality and Rehospitalization in Patients with Congestive Heart Failure. *Arch. Int. Med.,* 2001;161:1849-1856.

Kilbourne A.M., Irmiter C., Capobianco J. et al – Improving integrated general medical and mental health services in community-based practices. *Adm. Policy Ment. Health,* 2008, 35:337-345.

Lavie C.J., Milani R.V. – Prevalence of anxiety in coronary patients with improvement following cardiac rehabilitation and exercise training. *Amer. J. Cardiol.,* 2004;93:336-339.

Lavie C.J., Milani R.V. – Adverse psychological and coronary risk profiles in young patients with coronary artery disease and benefits of formal cardiac rehabilitation. *Arch. Int. Med.,* 2006;166:1878–1883.

Lee H.B, Bienvenu J.O., Cho S.J. et al – Personality Disorders and Traits as Predictors of Incident Cardiovascular Disease: Findings From the 23-Year Follow-Up of The Baltimore ECA Study. *Psychosomatics,* 2010; 51:289-296.

Lesperance F., Frasure-Smith N., Juneau M., Theroux P. – Depression and 1-year Prognosis in Unstable Angina. *Arch. Int. Med.,* 2000;160:1354-1360.

Lesperance F., Frasure-Smith N., Koszycki D., et al – CREATE Investigators. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA,* 2007; 297:367-379.

Mainio A., Hakko H., Räsänen P. et al – Cardiovascular Diseases among Suiciders: A Population-Based Study in Northern Finland Population. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology,* 2010: 1-5.

McEvoy J.P., Meyer J.M., Goff D.C. et al – Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.,* 2005; 80(1):19-32.

Mukamal K.J, Rimm E.B. – Alcohol's Effects on the Risk for Coronary Heart Disease. *Alcohol Res. Health.,* 2001; 25(4):255-61.

Naqvi T.Z., Naqvi S., Bairey-Merz C.N. – Gender Differences in the Link Between Depression and Cardiovascular Disease, *Psychosom. Med.,* 2005;67(Suppl. 1):S15–8.

Nasrallah H.A., Meyer J.M., Goff D.C. et al – Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr. Res.,* 2006; 86(1-3):15-22.

Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L. et al – The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch. Int. Med.,* 2003; 163(4):427-436.

Phelan M., Stradins L., Morrison S. – Physical health of people with severe mental illness. *Brit. Med. J.,* 2001;322 :443 –444.

Prelipceanu D. – Sertralina – antidepresiv de electie în depresia post-infarct, *JAMA – Ediția Română.* 2003, vol.I, 87-89.

Schulman J., Shapiro P.A. – Depression and Cardiovascular Disease. What is the Correlation? *Psychiatric Times,* 2008;25(9):1-8.

Van Melle J.P., de Jonge P., Honig A. et al – MIND-IT investigators. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Brit. J. Psychiat.,* 2007; 190:460-466.

Tulburări psihice în transplantul de organe

D. Prelipceanu, E. Călinescu

Candidaţii la transplant trec printr-o serie de modificări adaptative în timpul parcurgerii prin procesele de evaluare, aşteptare, management preoperator, recuperare postoperatorie şi o adaptare pe termen lung la viaţa cu un transplant. Toate aceste stadii provoacă uneori manifestări psihiatrice care necesită diagnosticare şi tratament. Examenul psihologic şi psihiatric anterior luării deciziei medicale de a efectua un transplant sunt necesare pentru stabilirea competenţei psihice a pacientului în a-şi da un consimţământ informat valabil, care să dovedească înţelegerea riscurilor şi consecinţelor acestei intervenţii. Aceleaşi obiective sunt urmărite şi la evaluarea psihologică şi psihiatrică preoperatorie a donatorilor în viaţă.

În fiecare an lista de aşteptare a candidaţilor pentru transplantul de organe creşte faţă de anul precedent. Pentru anumite organe ale corpului (de ex. în transplantul de rinichi, ficat, plămân), donarea de organe de către donatorii vii a devenit una dintre opţiunile cele mai frecvente pentru a compensa penuria de organe. Fără identificarea unui donator viu, candidaţii la transplant aşteaptă, de obicei, ani de zile; însă această opţiune (a donatorului în viaţă) nu este valabilă pentru toate organele (de ex. transplantul de inimă). În SUA, pentru majoritatea tipurilor de organe, pacienţii aşteaptă în medie cel puţin doi ani. Dintre aceştia, 0,5% sunt pacienţi incompatibili şi sunt retraşi de pe listă, 2% refuză transplantul după ce au aşteptat, iar 10-18% reprezintă decesele de pe lista de aşteptare pentru un donator compatibil. Scopul primar, înainte de transplant, este evaluarea psihosocială, care determină dacă pacientul prezintă sau nu factori de risc psihologici sau psihosociali care ar putea afecta negativ evoluţia post-transplant. În cazul pacienţilor cu factori de risc psihosociali semnificativi (de ex. dependenţa de alcool, pacienţii cu o tulburare psihică în tratament sau nu) sunt necesare intervenţii suplimentare (de ex. consiliere motivaţională în cazul adicţiilor, tratament psihiatric corespunzător, terapie comportamentală – în scopul instituirii unui sistem de sprijin adecvat) pentru ca pacientul

respectiv să îndeplinească condiţiile înscrierii pe lista de aşteptare pentru transplant. Pacienţii candidaţi la transplant au un risc crescut de a dezvolta simptome sau tulburări psihice (pot debuta sau se pot exacerba afecţiuni psihice preexistente). Tulburările de dispoziţie şi anxietatea sunt cele mai frecvente afecţiuni psihice întâlnite, atât pre-, cât şi post-transplant, dar pot apărea şi disfuncţii cognitive şi *delirium*. Tulburările psihice comorbide sunt frecvente la pacienţii candidaţi pentru transplant şi apar la: 25% dintre pacienţii cu afecţiune pulmonară avansată, 40% dintre pacienţii cu hepatopatie avansată, 50% dintre pacienţii cu boală cardiovasculară avansată.

După transplant, 20% dintre cei cu transplant de rinichi, 30% dintre cei cu transplant de ficat şi 60% dintre cei cu transplant de inimă dezvoltă tulburări psihice, mai ales în primul an după transplant. Câteva studii au decelat că tulburările de anxietate (mai ales tulburarea de panică) apar mai frecvent la candidaţii de transplant pentru plămân, comparativ cu alte organe. Apariţia anxietăţii şi depresiei înainte de transplant necesită o intervenţie psihofarmacologică şi psihoterapeutică precoce. Apatia, anhedonia, ideile de inutilitate, de incurabilitate, tulburările cognitive, tulburările hipnice, la care se adaugă inabilitatea şi lipsa de motivaţie a pacientului de a adera la tratamentul post-transplant şi la monitorizarea periodică, reprezintă un factor predictiv pentru evoluţia şi prognosticul negativ post-transplant. Pacienţii candidaţi la transplant cu tulburări psihotice preexistente necesită o evaluare psihiatrică pre-transplant. Simptomele tulburării psihotice, deseori, sunt simptome din stadiul terminal al bolii pentru care s-a recomandat transplantul (de ex. encefalopatia porto-sistemică, uremia) şi atunci tratamentul trebuie aplicat bolii somatice. Un studiu prospectiv raportează tulburări posttraumatice de stres după transplantul de inimă, cu risc de mortalitate la doi ani după intervenţie. Pacienţii cu tulburări legate de uzul de substanţe (în special alcool) au generat controverse, în special, în cadrul comunităţii persoanelor interesate de transplant (primitorii de transplant şi rudele lor). Numeroase dezbateri s-au referit la non-aderenţa la tratamentul post-transplant şi continuarea uzului de substanţă cu potenţial de respingere a grefei, de recidivă a bolii somatice şi deces al pacientului. Există puţine studii care raportează rate ridicate de continuare a uzului de substanţe la pacienţii atent selectaţi pentru transplant. O meta-analiză recentă a arătat că ratele de recidivă apar la 3%-6% dintre pacienţi pe an la indivizii cu transplant, cu istoric de uz nociv de alcool şi/sau uz de droguri. Chiar şi cei cu tratament de întreţinere cu metadonă rămân în acelaşi timp aderenţi la tratamentul post-transplant. De multe ori se impune o abstinenţă de 6 luni pre-transplant, cu toate că, deseori, se estimează că, pacienţii nu pot supravieţui acestui interval de timp. Deoarece nu există o politică naţională pentru aceste cazuri, decizia aparţine medicului curant şi fiecare echipă de transplant, conform propriilor criterii de selecţie, trebuie să determine importanţa conştientizării de către pacient a uzului nociv de substanţe. Pacienţii cu tulburări în legătură cu uzul de substanţe pot prezenta tulburare de anxietate comorbidă, dar tratamentul simptomelor necesită utilizarea prudentă a benzodiazepinelor şi a altor psihotrope. Atât pre-, cât şi post-transplant apar frecvent tulburări ale stării de conştienţă, de la simptome subclinice la

delirium. Tulburările stării de conştienţă apar de obicei datorită insuficienţei organului care necesită transplant (ex. insuficienţa hepatică, insuficienţa renală), dar pot apărea şi datorită comorbidităţilor: metastaze cerebrale, leziuni vasculare cerebrale datorită diabetului sau hipertensiunii arteriale, leziuni cerebrale preexistentente unui accident vascular cerebral, afectare cerebrală datorată uzului de alcool/droguri, efecte adverse ale tratamentului. Hipoxia şi hipercapnia pot determina deficite cognitive mai ales la nivelul ariilor cerebrale ale funcţiilor executive, atenţiei şi memoriei. Oxigenoterapia ar putea îmbunătăţi funcţionarea cognitivă a unor candidaţi la transplant. Nu se poate preciza în ce măsură şi în ce interval de timp aceste deficite sunt reversibile după transplant. Se consideră că, prin restabilirea funcţionării normale a organelor post-transplant, deficitele cognitive se vor corecta după câteva luni sau ani.

Tratamentul encefalopatiilor depinde de severitatea bolii care a provocat sindromul dismetabolic cerebral. Tratamentul encefalopatiei hepatice urmăreşte scăderea amoniemiei şi corectarea dezechlibrului hidroelectrolitic prin dietă hipoproteică, bogată în carbohidraţi şi prin administrarea de perfuzii (cu ser glucozat, ser fiziologic), diuretice, laxative osmotice (lactuloză), antibiotice neabsorbabile pe cale digestivă (neomicină, rifaximin) sau chinolone (ciprofloxacină), aspartat de ornitină. Encefalopatia uremică necesită o atentă monitorizare a hidratării prin controlul statusului volemic, corectarea dezechilibrelor electrolitice, urmărirea tensiunii arteriale şi a sindromului hemolitic uremic. În cazul în care tratamentul conservator nu este eficient, se iau în consideraţie mijloacele de suplinire a funcţiei renale (prin dializă peritoneală, hemodializă, transplant renal). La aproximativ 10% dintre pacienţii post-transplant, tulburările psihice apar datorită tratamentului cu doze mari de steroizi şi imunosupresoare. În acest caz, managementul terapeutic se efectuează prin adaptarea (scăderea) dozelor de steroizi şi tratamentul tulburării psihice induse de aceşti agenţi terapeutici.

Bibliografie

Dew M.A., DiMartini A.F., Steel J. et al – Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver and other organs. *Liver Transpl.*, 2008;14:159-172.

Dew M.A., Kormos R.L., Roth L.H. et al – Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality 1–3 years after heart transplantation. *J. Heart. Lung Transplant*, 1999; 18:549-562.

Dobbels F., Verleden G., Dupont L. et al – To transplant or not? The importance of psychosocial and behavioural factors before lung transplantation. *Chronic Resp. Dis.*, 2006; 3(1):39–47.

DiMartini A.F., Crone C., Fireman M. et al. – Psychiatric Aspects of Organ Transplantation In Critical Care. *Crit. Care Clin.*, 2008; 24(4): 949.

DiMartini A.F., Dew M.A., Trzepacz P.T. – Organ transplantation. In: Levenson J.L. (eds.). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine*. The American Psychiatric Press, Washington DC, 2005, 675-700.

Liu L.U., Schiano T.D., Lau N. et al – Survival and risk of recidivism in methadone-dependent patients undergoing liver transplantation, *Amer. J. Transplant*, 2003; 3:1273-1277

McCarthy P.M. – Implantable left ventricular assist device bridge to transplantation: natural selection, or is this the natural selection? *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2002; 39:1255–1237.

Olbrisch M.E., Benedict S.M., Ashe K., Levenson J.L. – Psychological assessment and care of organ transplant patients. *J. Consult Clin. Psychol.*, 2002;70:771–783.

Parekh P.I., Blumenthal J.A., Babyak M.A. et al – Psychiatric disorder and quality of life in patients awaiting lung transplantation. Chest, 2003;124:1682-1688.

Parekh P.I., Blumenthal J.A., Babyak M.A. et al – Gas exchange and exercise capacity affect neurocognitive performance in patients with lung disease. *Psychosom. Med.*, 2005; 67:425-432.

Rocca P., Cocuzza E., Rasetti R. et al – Predictors of psychiatric disorders in liver transplantation candidates: logistic regression models. *Liver Transpl.*, 2003:721-726.

Tarter R.E, Switala J.A., Arria A. et al – Subclinical hepatic encephalopathy: comparison before and after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1990; 50:632–637.

Trumper A., Appleby L. – Psychiatric morbidity in patients undergoing heart, heart and lung, or lung transplantation. *J. Psychosom. Res.*, 2001;50:103-105.

Wise M.G., Brannan S.K., Shanfield S.B. et al – Psychiatric Aspects of Organ Transplantation, *JAMA* 1988 ; 260 (23) :3437.

*** *U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients,* December, 2007. http://optn.transplant.hrsa.gov/.

***Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1996–2005. *Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation;* 2006. http://optn.transplant.hrsa.gov/.

Tulburările deteriorativ-demenţiale

D. Marinescu, O. Băjenaru

Demenţele reprezintă un grup polimorf de afecţiuni psihice în etiopatogenia cărora predomină elemente de tip neurodegenerativ, asociate cu pierderea suportului metabolic, vascular şi energetic necesar funcţionării şi integrităţii neuroanatomice a sistemelor neuronale.

Caracteristica generală a tulburărilor de tip demenţial constă în alterarea persistentă şi progresivă a funcţiilor cognitive, asociată cu decrepitudinea somatică şi neurologică. Perspectiva psihopatologică asupra demenţelor grupează aceste tulburări într-un sindrom clinic caracterizat printr-o deteriorare cognitivă globală, implicând un declin faţă de nivelul anterior de funcţionare şi asociind o gamă largă de simptome psihice, psihologice şi comportamentale.

Din punct de vedere clinic, în evoluţia unei tulburări demenţiale se disting mai multe faze evolutive:

- faza prodromală (sindromul *Mild Cognitive Impairment* – MCI);
- debutul sau etapa iniţială de boală, caracterizat printr-un declin cognitiv uşor;
- etapa evolutivă medie, în care declinul cognitiv se amplifică semnificativ;
- etapa evolutivă severă, finalul bolii, cu deteriorare cognitivă marcată, decrepitudine somatică şi complicaţii medicale multiple ce precipită moartea.

În oricare din fazele evolutive ale bolii, faze ce urmăresc din punct de vedere clinic numai declinul cognitiv, se pot asocia simptome non-cognitive, comportamentale, cele mai frecvente fiind depresia, anxietatea, neliniştea şi agitaţia psiho-motorie, halucinaţii şi idei delirante fragmentare, modificări ale comportamentului social, alimentar şi sexual, apatie, sindrom hipokinetic şi comorbidităţi somatice şi neurologice ce pot influenţa semnificativ funcţionarea cerebrală şi determina fie precipitări ale evoluţiei deteriorative, fie agravări ale manifestărilor non-comportamentale.

Din punct de vedere etiopatogenic, în cadrul demenţelor se disting mai multe niveluri de vulnerabilitate:

• *vulnerabilitatea genetică*, prezentă cu evidenţe în cadrul afecţiunilor de tip neuro-degenerativ (demenţa Alzheimer, demenţa fronto-temporală, demenţa din boala Parkinson, demenţa cu corpusculi Lewy etc.);

• *vulnerabilitatea biologică-cerebrală*, ce la rândul ei este dependentă de:

– conservarea coeficientului neuro-biochimic al transmisiei interneuronale:
  ▪vulnerabilitatea sistemului colinergic pentru boala Alzheimer şi boala cu corpusculi Lewy;
  ▪vulnerabilitatea sistemului dopaminic pentru demenţa din boala Parkinson şi demenţa fronto-temporală;
  ▪vulnerabilitatea glutamatergică pentru demenţa de tip vascular.
– conservarea raportului funcţional neuron-astroglie:
  ▪deficienţe şi pierderi neuronale masive (demenţe corticale);
  ▪deficienţe şi pierderi astrocitare masive (demenţe subcorticale);
– conservarea raportului conectiv între diferitele structuri cerebrale:
  ▪demenţa fronto-temporală (boala Pick);
  ▪demenţa temporo-parietală (boala Alzheimer);
  ▪demenţa corticală cu alterarea nucleilor bazali (demenţa cu corpusculi Lewy);
  ▪demenţa cu alterarea nucleilor bazali şi deficienţă corticală secundară (demenţa Huntington şi demenţa din boala Parkinson).

• *vulnerabilitatea vasculară-cerebrală*, ce constituie un *background* al oricărei tulburări demenţiale, în funcţie de conservarea perfuziei cerebrale asigurându-se integritatea structurală cerebrală *vs* atacurile ischemice strategice; la rândul ei, vulnerabilitatea vasculară-cerebrală este dependentă de condiţionări somatice, fiind vorba de o veritabilă boală cardio-cerebro-vasculară şi metabolică; de altfel, studiile longitudinale au evidenţiat ca factor de risc pentru dezvoltarea şi precipitarea evoluţiei demenţelor hiper- şi hipotensiunea arterială, hipoxia secundară hipoperfuziei cerebrale generate de condiţii cardiologice, arteriopatia diabetică, scleroza vaselor cerebrale, boala vaselor cerebrale mici *(Small Vessel Disease)*, leucoaraioza.

• *vulnerabilitatea psihologică, cognitivă şi socială*, recunoscându-se un profil de personalitate premorbidă ce poate determina profilul clinic al manifestărilor noncognitive, în funcţie de care evoluţia bolii poate fi sau nu precipitată; nivelul cognitiv elevat pare a manifesta o evoluţie mai severă ca şi lipsa suportului social de micro- şi macroclimat.

Din punctul de vedere al momentului apariţiei demenţelor se descriu demenţe cu apariţie la vârstă tânără, în cadrul cărora determinismul genetic este mult mai bine reprezentat, şi demenţe apărute la vârstă înaintată. Evaluarea epidemiologică este dependentă de criterii etno-demografice, culturale şi tehnico-medicale (tabelul I).

Cele mai frecvente grupe etiopatogenice ale demenţelor cu debut precoce (*Early Onset Dementia*) (Panegyres, 2010) sunt:

• demenţa fronto-temporală (degenerescenţa lobulară fronto-temporală)

• demenţa Alzheimer

- *mild cognitive impairment* (sindromul MCI)
- demenţa indusă de alcool
- demenţa vasculară
- demenţa prionică
- demenţa determinată de traumatisme craniene
- demenţa consecutivă sindromului de atrofie corticală posterioară
- demenţa cu corpusculi Lewy.

TABELUL I

Demenţa cu debut la vârstă tânără – condiţii etiopatogenice (adaptat după McMurtray, 2006)

Diagnostic	Anglia (n=185)	Scoţia (n=114)	Australia (n=150)	Brazilia (n=141)
Demenţa Alzheimer	65 (35,1%)	60 (52,6%)	32 (21%)	30 (21,3%)
Demenţa vasculară	34 (18,4%)	13 (11,4%)	38 (25%)	52 (36,9%)
Demenţa Parkinson	16 (8,6%)	NS	NS	5 (2,5%)
Demenţa post-traumatică	NS	NS	NS	13 (9,2%)
Demenţa alcoolică	19 (10,3%)	14 (12,3%)	3 (2%)	7 (5%)
Demenţa HIV	NS	NS	NS	NS
Hidrocefalie cu presiune normală	NS	NS	NS	6 (4,2%)
Demenţa fronto-temporală	23 (12,4%)	NS	36 (24%)	7 (5%)
Demenţa Huntington	9 (4,9%)	NS	NS	NS
Demenţa din scleroza multiplă	8 (4,3%)	NS	NS	2 (1,4%)
Demenţa nespecificată (NS)	NS	NS	NS	NS
Alte cauze	11 (5,9%)	27 (23,7%)	41 (27%)	19 (13,5%)

Funcţiile cognitive afectate în mod obişnuit în demenţe sunt: memoria, capacitatea de învăţare, atenţia, orientarea, calculul, limbajul, gândirea şi judecata. Aceste tulburări ale funcţiilor cognitive sunt uneori precedate şi aproape întotdeauna însoţite de tulburări ale controlului emoţional, modificări ale personalităţii sau simptome psihiatrice (apatie, depresie, tulburări psihotice) şi tulburări comportamentale.

Demenţele sunt afecţiuni frecvente, incidenţa celor degenerative crescând odată cu vârsta, astfel încât după 65 de ani circa 10% din populaţie este afectată.

Demenţele reprezintă un grup heterogen de afecţiuni multisistemice cu afectarea *cognitivă* (deteriorarea), *noncognitivă* (comportamentală) şi neurologică, unde mecanismele etiopatogenice cele mai frecvente sunt neurodegenerative. La mecanismele neurodegenerative se adaugă un *background* vascular, demenţa de tip vascular fiind al doile pol de convergenţă a mecanismelor etiopatogenice între care se situează componente mixte (vasculare şi neurodegenerative).

Demenţele se pot grupa în demenţe primare sau ireversibile, grupul demenţelor neurodegenerative şi vasculare cu evoluţie progresivă şi ireversibilă şi grupul demenţelor secundare, în care tulburarea deteriorativă este consecutivă unei alte

cauze etiopatogenice, somatice, dismetabolice, traumatice sau infecţioase, care la rândul lor se subdivid în două categorii: demenţe permanente de obicei neprogresive şi demenţe parţial sau complet reversibile (tabelul II).

TABELUL II

Clasificare etiologică şi evolutivă a tipurilor de demenţă (Băjenaru, 2002)

Demenţe permanente şi progresive	Demenţe permanente de obicei neprogresive	Demenţe parţial sau complet reversibile
Boala Alzheimer	Demenţa post-traumatică	Demenţele toxice şi medicamentoase (alcoolul, monoxid de carbon, plumb, mercur, mangan, pesticide, trihexifenidil, barbiturice, antidepresive triciclice, litiu, digitală, cocaină, etc.)
Demenţa vasculară (multi-infarct, infarct strategic, boala Binswanger, CADASIL etc.)	Demenţa post-anoxică	Demenţele cauzate de infecţii (meningite, encefalite, tuberculoză, parazitoze, neuroborelioza)
Demenţa asociată bolii Parkinson		Hidrocefalia internă normotensivă
Demenţa cu corpi Lewy		Hematomul subdural
Forme mixte*		Tumorile cerebrale
Boala Huntington		Boala Wilson
Demenţa fronto-temporală		Afecţiunile metabolice (insuficienţă renală cronică, demenţa de dializă, insuficienţă hepatică, hipoglicemia cronică)
Boala Hallervorden-Spatz		Afecţiunile endocrine (hipotiroidia, sindromul Cushing)
Paralizia supranucleară progresivă		Afecţiunile autoimune (LES cu vasculită asociată)
Scleroza multiplă		Afecţiuni carenţiale (sindromul Wernicke-Korsakov, pelagra, carenţa de viatmină B_{12} şi folat)
Complexul SIDA-demenţă		Sindroame paraneoplazice (encefalita limbică)
Neurosifilisul (Paralizia generală progresivă)		
Boala Creutzfeldt-Jakob		

* Cea mai frecventă formă mixtă este boala Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară, urmată de asocierea bolii Alzheimer cu demenţa cu corpi Lewy.

Criteriile clinice pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial al demenţelor (adaptat după DSM IV-TR)

Criteriile pentru stabilirea diagnosticului de demenţă, indiferent de cauza care o produce, sunt:

1. Dezvoltarea mai multor deficite cognitive, dintre care obligatoriu:
   - Afectarea memoriei (scăderea capacităţii de a învăţa informaţii noi sau de a evoca informaţii învăţate anterior)

şi

– Cel puţin una dintre următoarele:
▪Afazie (tulburare de limbaj).
▪Apraxie (afectarea abilităţii de a executa activităţi motorii într-o anume secvenţă şi care servesc unui scop, în lipsa afectării funcţiei motorii).
▪Agnozie (incapacitatea de a recunoaşte sau identifica obiecte în lipsa afectării funcţiilor senzoriale).
▪Perturbarea funcţionării executive (planificare, organizare, secvenţializare, abstractizare).

2. Deficitele cognitive menţionate mai sus reprezintă un declin faţă de nivelul anterior de funcţionare şi cauzează, fiecare, afectarea semnificativă a funcţionării sociale sau ocupaţionale.

3. Deficitele cognitive menţionate mai sus nu apar exclusiv în cursul unui episod de *delirium.*

4. Criterii de diagnostic specifice se adaugă pentru stabilirea diferitelor etiologii ale demenţei.

5. Afectarea memoriei trebuie obligatoriu să fie prezentă însă uneori poate să nu fie simptomul predominant.

6. Pentru a se putea stabili diagnosticul de demenţă, *delirium*-ul şi orice alt tip de tulburare confuzională trebuie exclusă prin diagnostic diferenţial.

SINDROMUL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI)

În debutul demenţei există o depreciere a calităţii cogniţiei, impunând un diagnostic ferm între îmbătrânirea fiziologică şi debutul sau instalarea unei demenţe. Precocitatea depistării elementelor încadrabile în diagnosticul de tulburare cognitivă uşoară – sindromul *Mild Cognitive Impairment* (MCI) descris de Petersen, favorizează intervenţia terapeutică precoce şi eficientă. Diagnosticul de sindrom MCI se bazează pe următoarele criterii:

- Acuze ale bolnavului legate de alterarea memoriei.
- Activităţi zilnice normale, fără afectarea activităţii sociale sau profesionale.
- Funcţie cognitivă în general normală.
- Scăderea obiectivă a performanţelor mnestice caracteristice vârstei bolnavului (evidenţiată prin teste neuropsihologice).
- Absenţa demenţei.

Caracterizat prin alterarea obiectivă a memoriei, sindromul MCI poate fi uneori dificil de pus în evidenţă datorită capacităţii unor pacienţi de compensare a disfuncţiei mnezice prin surplus de informare, ceea ce permite o funcţionare cognitivă aproape normală, cu conservarea funcţionării zilnice.

Rata anuală de trecere a sindromului MCI în boala Alzheimer, pentru pacienţii ce depăşesc 60 de ani, este estimată variabil între 6-25%, rată ce poate fi amplificată

prin sumarea unor factori de risc ce pot accelera tranziţia (hipoxia, hipoglicemia, scăderea perfuziei sanguine cerebrale, agresiune toxică sau cortizonică, depresie). Ţinând cont de multitudinea condiţiilor comorbide somatice, trecerea de la sindrom MCI la Alzheimer poate fi precipitată de intervenţii chirurgicale ce impun anestezii prelungite sau de modificări dramatice ale condiţiei psiho-sociale, psihotraume majore.

Sindromul MCI prezintă mai multe subtipuri clinice, ce pot orienta etiopatogenia (Petersen, 2005) (tabelul III).

- Sindrom amnestic MCI
  - o Pe un singur domeniu mnezic
  - o Pe multiple domenii mnezice
- Sindrom non-amnestic MCI
  - o Pe un singur domeniu mnezic
  - o Pe multiple domenii mnezice

TABELUL III

Corelaţii clinico-etiopatogenice ale subtipurilor de sindrom MCI (după Petersen, 2005)

			Etiologie			
			Degenerativă	Vasculară	Psihiatrică	Condiţii medicale
Clasificare clinică	Sindrom MCI amnestic	Un singur domeniu mnezic	Demenţa Alzheimer		Depresie	Hipoxie Hipoglicemie
		Multiple domenii mnezice	Demenţa Alzheimer	Demenţa vasculară	Depresie	Agresiune toxică exo- sau endogenă
	Sindrom MCI non-amnestic	Un singur domeniu mnezic	Demenţa fronto-temporală			Hiper- sau hipoglicemie
		Multiple domenii mnezice	Demenţa cu corpusculi Lewy	Demenţa vasculară		Scăderea perfuziei cerebrale

Diagnosticul de sindrom MCI şi mai ales riscul de trecere spre boala Alzheimer pote fi anticipate pe baza unor indicatori neuroimagistici şi a unor *biomarkeri:*

- atrofii minore la nivelul cortexului entorinal, temporal superior şi cingulat anterior;
- hipoperfuzia complexului hipocampo-amigdalian şi a talamusului anterior;
- identificarea precoce a plăcilor beta-amiloide şi a progresiei rapide a acestora prin tehnici neuroimagistice specifice ([C11]PIB/PET);
- reducerea semnificativă a nivelului A-42 în lichidul cefalorahidian;
- creşterea nivelului fosfoproteinelor Tau în lichidul cefalorahidian.

Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul diferenţial al demenţelor se bazează pe examenul clinic şi pe investigaţii suplimentare. Ghidul de diagnostic şi tratament în demenţe al Societăţii de Neurologie din România şi al Societăţii Alzheimer, agreat şi de Asociaţia

Psihiatrică Română recomandă, în funcţie de tabloul clinic dominant, de faza evolutivă şi de specialitatea medicului curant, examinările care se pot face într-o ordine diferită, dar în final, evaluarea diagnostică a unui pacient cu sindrom demenţial trebuie să cuprindă:

1. **Istoricul şi anamenza** – cu insistenţă asupra modalităţii de debut, antecedente, evidenţierea factorilor de risc; obligatoriu trebuie să includă, pe lângă interviul cu pacientul respectiv, discuţia cu familia acestuia, eventual cu alte persoane care pot furniza date comparative despre nivelul premorbid de funcţionare cognitivă ca şi evoluţia în timp a simptomelor acestuia.

2. **Examinarea cognitivă clinică şi a stării de sănătate mintală** care trebuie să cuprindă examinarea atenţiei şi a capacităţii de concentrare, evaluarea capacităţii de orientare, a memoriei de scurtă şi lungă durată, a praxiei, limbajului şi funcţiilor de execuţie. Principalele entităţi clinice de care sindromul demenţial ar trebui diferenţiat sunt depresia, *delirium*-ul, sindromul de dependenţă faţă de substanţe.

3. **Examenul clinic general** poate pune în evidenţă semne care să orienteze către diagnosticul unei afecţiuni generale care se însoţeşte de demenţă (de exemplu o tumoare malignă, o afecţiune metabolică, SIDA, hipotiroidism, anemie severă etc.).

4. **Examenul neurologic** este util întrucât poate decela semne neurologice specifice care să orienteze diagnosticul către boli neurologice primare care se asociază cu demenţă (de exemplu boala Wilson, boala Creutzfeldt-Jakob), motiv pentru care se recomandă ca examenul neurologic de decizie să fie făcut de către specialistul neurolog. Pe baza examenului neurologic se poate deosebi o demenţă de tip Alzheimer de o demenţă vasculară sau se poate evalua în mod corect componenta cerebro-vasculară în cadrul procesului neurodegenerativ.

5. **Examenul psihiatric standard** trebuie să beneficieze de o analiză suplimentară a funcţiei cognitive, a dificultăţilor de atenţie şi memorie şi, eventual, de depistare a altor tulburări psihice ce pot influenţa cogniţia (depresia, stările defectuale post-psihotice, pseudo-deteriorarea cognitivă indusă de medicamente – betablocante, anticolinergice, depletive, benzodiazepine etc.). Ţinta examenului psihiatric este de a depista şi diferenţia simptomele cognitive şi simptomele comportamentale (faţada psihiatrică a demenţelor).

6. **Examenul neuropsihologic** trebuie să facă parte din examinare în mod obligatoriu în cazurile de demenţă uşoară sau probabilă, cu aplicarea de teste pentru aprecierea deficitului cognitiv ca şi de scale specifice pentru evaluarea depresiei (uneori depresia poate mima o demenţă sau se poate asocia unei demenţe). Dintre aceste teste, este recomandabil să se efectueze MMSE (*Mini Mental State Examination)* ca şi testul de desenare a ceasului de către medicul care stabileşte diagnosticul. Alte teste sunt facultative, urmând să fie efectuate în funcţie de specificul situaţiei în centre specializate, cum ar trebui să fie Centrele Memoriei. De asemenea, investigaţii neuropsihologice speciale trebuie aplicate la persoanele cu dificultăţi de învăţare instalate anterior îmbolnăvirii de demenţă. Pentru tulburările psihiatrice (de dispoziţie, perceptuale şi de gândire) şi de comportament cel mai utilizat este inventarul neuro-

psihiatric (*Neuropsychiatric Inventory*, NPI). Prin chestionarele neuropsihologice (dar în egală măsură şi printr-o anamneză minuţioasă şi un examen clinic complet şi atent) se poate diferenţia demenţa de tip cortical, în care predomină tulburarea de memorie, afectarea limbajului şi praxiei, de demenţa de tip subcortical, caracterizată prin bradifrenie şi tulburări de comportament, cu modificarea structurii de personalitate. Boala Alzheimer se manifestă întotdeauna clinic ca o demenţă de tip cortical, demenţa vasculară se poate manifesta atât cortical cât şi subcortical, în timp ce demenţele din afecţiunile metabolice, endocrine şi infecţioase sunt de tip subcortical.

7. Analize de laborator. Trebuie efectuate obligatoriu cele uzuale, cum sunt hemoleucogramă, uree, creatinină, VSH, glicemie, transaminaze; se recomandă, de asemenea, efectuarea ionogramei şi investigarea funcţiei tiroidiene (TSH). Acestea au în principal rolul de a identifica afecţiunile metabolice. În cazuri selecţionate de anamneză şi examen clinic, pot fi necesare analize specifice, cum ar fi teste serologice pentru boli infecţioase (de exemplu SIDA, sifilis, borelioză, encefalita herpetică etc.), teste imunologice (de exemplu pentru diagnosticul vasculitelor, al lupusului sistemic etc.), probe toxicologice (pentru identificarea intoxicaţiilor cu metale grele), teste genetice (pentru identificarea bolii Alzheimer precoce familiale, a demenţei fronto-temporale, a CADASIL, care au la origine mutaţii genetice), alte dozări (de exemplu nivelul seric de vitamină B_{12} sau homocisteină) sau alte teste specifice.

8. Examenul lichidului cefalorahidian (biochimic şi al celularităţii) este indicat în cazuri selecţionate de diagnostic diferenţial. În boala Alzheimer peptidul Aβ42 are un nivel scăzut iar proteina Tau, un nivel crescut în LCR comparativ cu subiecţii non-demenţi de aceeaşi vârstă. Dozarea acestor *markeri* în LCR are un grad de recomandare de nivel B, însă are un preţ crescut şi nu este încă o metodă disponibilă în ţara noastră. În cazul suspiciunii de boală Creutzfeldt-Jakob (demenţă rapid progresivă asociată cu mioclonii), dozarea în LCR a nivelului proteinelor Tau sau a Aβ42 pot consitui *markeri* biologici de susţinere a diagnosticului în condiţiile *clinice ale unui sindrom de tip MCI.*

9. Investigaţiile neuroimagistice ar trebui să facă parte dintr-un diagnostic complet, fiind utile în special pentru excluderea altor patologii cerebrale şi pentru a ajuta la stabilirea diagnosticului de demenţă. Ar fi de dorit să se efectueze cel puţin o tomografie computerizată cerebrală fără contrast. În cazuri selecţionate poate fi necesar examenul RMN cerebral sau examinări imagistice cu contrast. În cazuri selecţionate poate fi necesară pentru diagnosticul etiologic al demenţei şi SPECT cerebral (diagnostic diferenţial între demenţă de tip Alzheimer şi demenţă vasculară), însă SPECT cerebral nu trebuie utilizată niciodată ca unică investigaţie imagistică. Investigaţia imagistică are în principal rolul de a exclude alte patologii cerebrale pentru a ajuta la stabilirea tipului de tulburare (spre exemplu tumorile cerebrale, complexul SIDA-demenţă etc.) cât şi de a sprijini diagnosticul tipului de demenţă neurodegenerativă (de exemplu în boala Alzheimer, atrofia cerebrală predominantă la nivelul hipocampului şi al lobului temporal, în demenţa fronto-temporală atrofia cerebrală pre- dominantă la nivelul lobilor frontali şi temporali, în demenţa vasculară

evidenţierea leziunilor vasculare şi a tipului acestora etc.). Sunt însă şi situaţii în care simptomatologia este clinic evidentă pentru boala Alzheimer dar CT-ul nu este modificat pentru vârsta pacientului. De asemenea, investigaţiile neuroimagistice nu sunt absolut necesare pentru diagnosticul bolii Alzheimer efectuat într-un stadiu deja avansat al bolii, cu manifestări clinice severe.

10. Examenul electroencefalografic (EEG) poate fi necesar uneori, în cazuri selecţionate, aducând informaţii necesare diagnosticului etiologic al demenţei (spre exemplu în suspiciunea de boală Creutzfeldt-Jakob sau de encefalite).

11. Biopsia cerebrală poate fi necesară numai în cazuri rare, selecţionate cu mare grijă, în care diagnosticul etiologic nu poate fi stabilit prin alte proceduri. Aceasta trebuie să se efectueze în centre de neurochirurgie cu experienţă, numai la recomandarea neurologului sau psihiatrului curant şi cu acordul scris al familiei sau reprezentantului legal al bolnavului.

DEMENŢA ALZHEIMER

Boala Alzheimer este definită ca o tulburare de tip deteriorativ cognitiv cu evoluţie progresivă ce conduce la pierderea independenţei de autoadministrare, asociind complicaţii psihiatrice noncognitive (tulburări comportamentale, depresie, anxietate, idei delirante etc.) şi somatice/neurologice ce determină evoluţia infaustă. Etiopatogenia bolii Alzheimer este complexă, implicând elemente neurodegenerative (apolipoproteine, element constitutiv al plăcii amiloide, neurofibrile, beta-amiloid, presenilina 1 şi 2, proteinele Tau), elemente vasculare (accidente ischemice de mică amplitudine, dar pe teritorii strategice) şi alterări ale neurotransmisiei cerebrale, globale sau specifice (acetilcolina şi glutamatul). Întreaga activitate neurogenerativă pare să fie dependentă de menţinerea funcţională a neurotransmisiei acetilcolinergice.

Boala este considerată ca subdiagnosticată şi subtratată, intervenţia terapeutică fiind în general tardivă şi cu eficacitate limitată. În această perspectivă, ţinând cont de îmbătrânirea generală a populaţiei şi de faptul că boala Alzheimer la vârstă înaintată are o prevalenţă estimată de majoritatea autorilor la 5% pentru grupa de vârstă 65-80 de ani şi peste 30% pentru vârsta peste 80 de ani, se estimează pentru populaţia Statelor Unite, că faţă de anul 2000, când erau 4,5 milioane de persoane cu boală Alzheimer, în anul 2050 vor fi 13,2 milioane de cazuri înregistrate (Hebert, 2003).

Boala Alzheimer implică cel puţin trei niveluri etiopatogenice:

- elementele neurodegenerative (beta-amiloid, neurofibrile) corelate cu vulnerabilitatea genetică (anomalii ale cromozomilor 21, 14, 9, 4);
- scăderea eficienţei neuromediatorilor, în special a acetilcolinei (principalul neuromediator implicat în cogniţie), amplificarea activităţii glutamatului în stadiile moderate şi severe care creşte lezionalitatea cerebrală;

• alterările vasculare cerebrale, hipoxia, disfuncţia metabolică (hipercortizolemie indusă medicamentos, secundară tulburării depresive). Componenta vasculară cerebrală perturbă echilibrul unităţii neurofuncţionale, binomul neuron/celulă glială. Acest dezechilibru creşte în importanţă implicarea celulei gliale, la nivelul căreia se sintetizează glutamatul. Hiperactivitatea glutamatului constituie un factor de risc în evoluţia leziunilor vasculare cerebrale sau neurodegenerative.

Studiile genetice au reconfirmat implicarea majoră a factorului genetic numai în varianta bolii Alzheimer cu debut precoce (sub 1% din cazurile înregistrate – Cummings, 2004), în care mecanismele neurodegenerative sunt puternic corelate de modificări genetice. Numărul foarte mic de cazuri al acestei variante de boală Alzheimer sugerează faptul că vulnerabilitatea genetică poate fi cuantificată diferit, având în opinia noastră predominant un rol permisiv de tip spectral – „spectrul genetic al bolii Alzheimer". În această perspectivă se disting două forme de boală:

• boala Alzheimer cu debut precoce (sub 60 de ani), cu puternic determinism genetic, evoluţie deteriorativ-cognitivă rapidă, cu multiple complicaţii somatice şi letalitate înaltă;

• boala Alzheimer cu debut tardiv (după 65 de ani), în care determinismul genetic este numai favorizant, iar expresia neurodegenerativă este mai puţin pregnantă, intrarea în starea de boală fiind favorizată de dezechilibre ale neuromediatorilor şi mai ales de alterări ale perfuziei vasculare cerebrale.

Factorii de risc pentru boala Alzheimer:

• genetici: maladia Down în antecedentele familiale;

• factori psihotraumatici repetaţi în antecedente;

• tulburarea depresivă;

• tratament prelungit cu substanţe antidepresive cu acţiune anticolinergică (triciclice, tetraciclice), sau substanţe antipsihotice de tip haloperidol (deficit dopaminic);

• terapie glicocorticoidă;

• hipoxie cerebrală, disfuncţie metabolică;

• alterări vasculare cerebrale de tip ischemic, obiectivabile clinic şi paraclinic;

• sindrom cardio-metabolic;

• diabetul zaharat.

Diagnosticul bolii Alzheimer

Poate fi făcut pe baza criteriilor ICD-10, DSM IV-TR sau a criteriilor NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and related Disorders Association*).

Criterii de diagnostic conform ICD-10:

• declinul memoriei este cel mai evident în învăţarea de informaţii noi, iar în cazuri mai severe poate fi afectată evocarea informaţiilor învăţate recent. Declinul memorării poate să fie verificat obiectiv, prin obţinerea unor date anamnestice, de

istoric de la aparţinători şi în plus, dacă este posibil, prin teste psihologice. Iniţial deficitul mnezic este uşor, principala funcţie afectată este învăţarea informaţiilor noi. În timp gradul de pierdere a memoriei este moderat: numai materialele foarte bine învăţate şi cele foarte familiare sunt reţinute. Informaţiile noi se reţin doar ocazional şi pentru scurt timp. Gradul sever de pierdere a memoriei se caracterizează prin incapacitatea de a reţine noi informaţii, iar din cele vechi rămân numai fragmente de informaţii învăţate anterior. Pacientul nu-şi recunoaşte rudele apropiate.

• deteriorarea capacităţii de judecată şi raţionament, de procesare a informaţiei. Declinul trebuie stabilit începând de la cel mai înalt nivel de performanţă anterior, în acest sens sunt utile informaţii de la aparţinători, teste psihologice.

• conştientizarea ambianţei (absenţa simptomelor de *delirium*) se menţine o perioadă suficient de lungă pentru a permite demonstrarea fără echivoc a simptomelor anterioare. Prezenţa episoadelor de *delirium* amână diagnosticul de demenţă.

• existenţa unui declin în controlul emoţional şi al motivaţiei, schimbarea comportamentului social manifestată prin: labilitate emoţională, iritabilitate, apatie sau îngustarea comportamentului social.

Pentru un diagnostic clinic de certitudine trebuie ca simptomele de la 1 şi 2 să fi fost prezente cel puţin 6 luni şi să existe dovezi pentru fiecare.

Criterii de diagnostic DSM IV-TR pentru demenţa Alzheimer:

A. Dezvoltarea unor deficite cognitive manifestate atât prin tulburări de memorie cât şi prin cel puţin una sau mai multe dintre următoarele condiţii:

- afazie (tulburări de limbaj);
- apraxie (incapacitatea efectuării activităţilor motorii în ciuda funcţiei motorii intacte);
- agnozie sau imposibilitatea recunoaşterii persoanelor apropiate, a membrilor familiei sau a lucrurilor în ciuda funcţiilor senzoriale intacte;
- tulburări ale funcţiilor executive (planificare, începerea şi organizarea lucrurilor, abstractizare).

B. Evoluţie caracterizată prin declin progresiv al funcţiilor cognitive.

C. Deficitele cognitive determină tulburări semnificative ocupaţionale sau în viaţa socială şi reprezintă un declin semnificativ faţă de un nivel anterior.

D. Deficitele cognitive de la punctul A nu se datorează unor:

- boli ale sistemului nervos central care determină deficite progresive ale funcţiei cognitive şi de memorie (boală cerebrovasculară, boală Parkinson, boală Huntington, hematom subdural, hidrocefalie cu presiune normală);
- condiţii sistemice care sunt cunoscute ca fiind factori de risc pentru demenţă: (hipotiroidism, deficit de vitamină B_{12} sau acid folic, deficit de niacină, hipercalcemie, neurosifilis, infecţie HIV).

E. Deficitele nu apar în mod exclusiv în evoluţia delirului;

F. Nu se justifică mai bine o altă tulburare de ax I.

Criteriile NINCDS-ADRDA pentru diagnosticul de boală Alzheimer probabilă:

I. Criterii pentru diagnosticul clinic de boală Alzheimer probabilă:
   a. Demenţă diagnosticată prin examen clinic şi documentată prin testul MMSE, scala de demenţă Blessed sau alt test similar şi confirmată prin examen neuropsihologic;
   b. Deficite în două sau mai multe arii cognitive;
   c. Caracter progresiv al afectării memoriei şi altor funcţii cognitive;
   d. Stare de conştienţă nealterată;
   e. Debut între 40 şi 90 de ani, de obicei după vârsta de 65 de ani;
   f. Absenţa bolilor sistemice sau altor boli neuropsihiatrice care să fie responsabile pentru deficitele cognitive.

II. Diagnosticul de boală Alzheimer probabilă este susţinut de:
   a. Deterioarea progresivă a funcţiilor cognitive, şi anume a limbajului (afazie), a executării secvenţiale a actelor motorii (apraxie), a percepţiilor şi interpretării acestora (agnozie);
   b. Afectarea activităţilor zilnice şi apariţia tulburărilor de comportament;
   c. Istoric familial de demenţă, mai ales confirmat neuropatologic;
   d. Teste de laborator după cum urmează:
      i. Examen LCR normal;
      ii. Traseu EEG normal sau cu modificări nespecifice (procent crescut de unde lente);
      iii. Atrofie cerebrală progresivă observată prin examinări de imagerie cerebrală repetate.

III. Alte caracteristici care susţin diagnosticul de boală Alzheimer probabilă numai dacă celelalte cauze de demenţă au fost excluse:
   a. Platouri în cursul progresiei bolii.
   b. Prezenţa de simptome asociate cum sunt: depresia, insomnia, incontinenţa, idei delirante, halucinaţii, agitaţie cu paroxisme verbale, emoţionale sau motorii, tulburări sexuale şi pierdere ponderală.
   c. Prezenţa altor semne şi simptome neurologice la unii pacienţi, mai ales în fazele avansate de boală, inclusiv semne motorii ca hipertonia, mioclonusul sau tulburarea de mers.
   d. CT cerebral normal pentru vârsta respectivă.

IV. Caracteristici care fac dubitabil diagnosticul de boală Alzheimer probabilă:
   a. Debut brusc al simptomatologiei.
   b. Semne neurologice focale cum sunt hemipareza, tulburarea de sensibilitate obiectivă, afectarea câmpului vizual, tulburarea de coordonare, apărute precoce în cursul evoluţiei bolii.
   c. Crizele epileptice sau tulburarea de mers apărute precoce în cursul evoluţiei bolii.

Având în vedere o multitudine de studii recente, atât clinice cât şi de laborator, prin care s-a demonstrat că boala Alzheimer se asociază frecvent cu factori de risc vasculari, în ultima vreme este folosit din ce în ce mai autoritar diagnosticul de boală Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară, care tinde să înlocuiască treptat formula diagnostică anterioară de demenţă mixtă (degenerativă şi vasculară).

Stadializarea evolutivă a bolii Alzheimer este susţinută şi de investigaţiile neuroimagistice, fiind diferenţe evidente între sindroamele prodromale de tip MCI şi boala propriu-zisă (fig. 1).

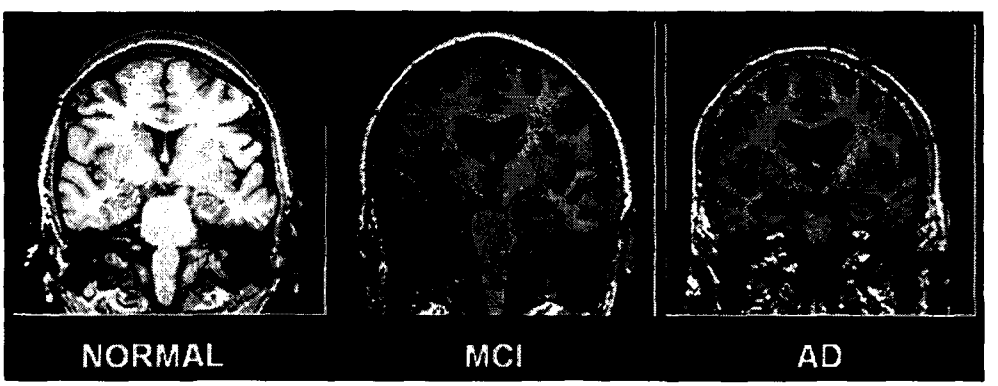


Fig. 1 – Modificări neurostructurale progresive în boala Alzheimer (după Petersen, 1998).

Mai mult, identificarea precoce a plăcilor beta-amiloide şi a progresiei rapide a acestora prin tehnici neuroimagistice specifice ([C11]PIB/PET – componenta B) se poate susţine necesitatea tratamentului specific pentru boala Alzheimer în fazele prodromale sau precoce ale bolii ce ar putea întârzia progresia acesteia, Klunk aducând în discuţie două subsindroame de tip MCI în funcţie de numărul plăcilor beta-amiloide (fig. 2).

Fig. 2 – Progresia elementelor neurodegenerative de tip beta-amiloid obiectivate pe studii neuroimagistice (după Klunk, 2005).

Boala Alzheimer poate prezenta în prodrom sau pe parcursul evoluţiei simptome comportamentale (componenta non-cognitivă a bolii Alzheimer), cele mai frecvente manifestări fiind: depresia, insomnia, idei delirante, halucinaţii, agitaţie cu paroxisme verbale, emoţionale sau motorii, tulburări sexuale (exagerarea sexualităţii), dezinhibiţie, anhedonie, apatie, diminuarea instinctului alimentar şi pierdere ponderală marcată (tabelul IV).

TABELUL IV

Frecvenţa simptomelor neuropsihiatrice / non-cognitive în boala Alzheimer (Cummings, 2001)

Simptome neuropsihiatrice / noncognitive	Frecvenţa procentuală
Apatie	50-70
Agitaţie	40-65
Anxietate	30-50
Iritabilitate	30-45
Depresie	40
Dezinhibiţie	30-40
Idei delirante	20-40
Agitaţie nocturnă / insomnie	20-25
Halucinaţii	5-15

Ţintele terapeutice în boala Alzheimer sunt:
- diminuarea progresiei proceselor neurodegenerative;
- ameliorarea şi stabilizarea declinului cognitiv;
- terapia complicaţiilor comportamentale non-cognitive;
- îmbunătăţirea componentei funcţionale a circulaţiei cerebrale;
- tratamentul comorbidităţilor somatice;
- prevenţia factorilor de risc evolutiv (hipoxie cerebrală, disfuncţie metabolică).

Mijloace terapeutice medicamentoase

- Medicamente cu acţiune specifică procognitive/antidementiale:
  - o inhibitori ai acetilcolinesterazei: donepezil, galantamină;
  - o inhibitori ai acetilcolinesterazei şi butirilcolinesterazei: rivastigmina;
  - o modulatori glutamatergici: memantina.
- Medicamente cu acţiune psihotropă ce corectează simptomatologia non-cognitivă:
  - o antidepresive: sertralina, venlafaxina, bupropionul, trazodona, duloxetina, tianeptina, agomelatina (se preferă antidepresivele lipsite de efecte anticolinergice şi acţiune dual, pe cel puţin doi neuromediatori);

- antipsihoticele se adresează modificărilor de tip discomportamental şi componentei psihotice de tip halucinator. Medicaţia antipsihotică din prima generaţie este de evitat, datorită efectelor defavorabile de tip extrapiramidal sau hipotensiunii ortostatice accentuate. Se recomandă utilizarea antipsihoticelor atipice în doze adaptate vârstei şi condiţiei somatice a pacientului (Olanzapina, Risperidona, Quetiapina, Aripriprazol);
- timostabilizatoare/antiepileptice (derivaţi de acid valproic, Gabapentin, Oxcarbamazepimă, Lamotrigină) utile pentru controlul comportamentului agresiv, stabilizatori de membrană, controlul manifestărilor epileptice (40% dintre pacienţii cu Alzheimer având manifestări de acest tip, în special crize nonconvulsive).

Benzodiazepinele vor fi evitate datorită riscului efectelor adverse, **miorelaxante** (risc de accidente casnice sau de salon, „căderi involuntare" soldate frecvent cu fracturi de col femural sau traumatisme cerebrale), **discognitive** (efectul amnezic recunoscut al benzodiazepinelor), **bronhoplegice** şi a riscului major de **dependenţă medicamentoasă**. Benzodiazepinele sunt de evitat ca anxiolitice sau inductoare de somn.

- Medicamente cu acţiuni terapeutice adjuvante:
  - medicaţia antioxidantă;
  - medicaţia antiinflamatorie nesteroidică;
  - medicaţia neurotropă (Piracetam, Pramicetam);
  - terapia hormonală (estrogeni);
  - medicaţia neuroprotectoare:
    - Cerebrolizinul poate fi utilizat în forme uşoare sau medii de boală, în monoterapie dacă medicaţia de primă şi a doua alegere nu poate fi utilizată din cauza efectelor adverse sau în asociere dacă nu se obţine un răspuns clinic satisfăcător cu medicaţia de primă sau a doua alegere. Mai multe studii randomizate, dublu-orb, *placebo*-controlate au demonstrat eficienţa Cerebrolysinului în boala Alzheimer uşoară şi moderată prin ameliorarea tulburării cognitive şi impresiei clinice globale, după 6 luni de administrare în doză de 10 ml/zi.
    - Extractul standardizat de *Ginkgo biloba* Egb761 (şi nu suplimentele alimentare cu *Ginkgo biloba*, care conţin şi componente chimice ce pot determina uneori reacţii adverse semnificative sau interacţiuni medicamentoase importante, în special cu anticoagulantele) poate fi utilizat în formele uşoare de boală, dacă s-au încercat diferiţi inhibitori de colinesterază fără răspuns clinic satisfăcător, ca medicaţie de a doua alegere şi în formele medii de boală, ca medicaţie de a treia alegere. Studii clinice randomizate, dublu-orb, *placebo*-controlate au arătat că extractul standardizat de *Ginkgo biloba* Egb761 este eficient în ameliorarea simptomelor cognitive în boala Alzheimer uşoară şi

moderată. În plus, există un studiu clinic de amploare în desfăşurare care urmăreşte eficacitatea acestui tratament în prevenţia apariţiei demenţei la persoane cu tulburări de memorie.

- Medicamente în curs de validare:
  - inhibitori ai beta-secretazelor;
  - agonişti dopaminergici;
  - terapie imunologică bazată pe vaccin anti-beta-amiloid.

Tratamentul factorilor de risc

Tratamentul factorilor de risc se recomandă pentru factorii de risc vasculari la pacienţii cu boală Alzheimer sau cu boală Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară (antiagregant, antihipertensive, statine etc.).

La mijloacele terapeutice medicamentoase se recomandă asocierea terapiilor de susţinere de inspiraţie psihoterapeutică specifice, terapii prin activităţi ocupaţionale şi sociale, susţinere emoţională şi dezvoltarea unor abilităţi neuromotorii noi prin utilizarea unor antrenamente de tip exerciţiu fizic. Familiile pacienţilor cu boală Alzheimer necesită în cele mai multe cazuri intervenţii psihoterapice de grup.

DEMENŢA VASCULARĂ

Este a doua cauză de demenţă, cunoscută anterior ca demenţa multi-infarct şi cauzată de accidentele vasculare cerebrale, reprezentând 17-29% dintre pacienţii cu demenţă. Demenţa Alzheimer şi demenţa vasculară împreună afectează 70-90% dintre pacienţii cu demenţă, în timp ce celelalte sindroame demenţiale sunt răspunzătoare de aproximativ 10-30%. Componenta vasculară a bolii Alzheimer este importantă, în timp ce componenta neurodegenerativă din demenţa vasculară este secundară.

Demenţa vasculară este cauzată de leziuni focale sau difuze la nivel cortical sau subcortical, ca rezultat al bolii cerebrovasculare. Cauze secundare ale demenţei vasculare pot fi accidentele vasculare embolice datorate bolilor cardiovasculare (aritmii – fibrilaţie atrială) sau plăcilor ateromatoase de la nivelul arterelor carotide.

Demenţa vasculară este mai frecventă la bărbaţi, cu o prevalenţă medie de 2,2% la femeile între 70 şi 79 de ani şi de 16,3% la bărbaţii peste 80 de ani. Prevalenţa demenţei vasculare se corelează cu incidenţa accidentelor vasculare cerebrale, de obicei după 3 luni de la accidentul vascular cerebral 25-30% dintre pacienţi prezintă simptome de demenţă. Au fost descrise patru tipuri de accidente vasculare asociate cu apariţia demenţei vasculare:

• trombotic, cel mai comun tip – accidentele vasculare se datorează unor trombi sau plăcilor ateromatoase de pe traiectul vaselor;

• embolic – blocajul la nivelul arterei este cauzat de emboli sau materiale ateromatoase din arterele carotide;

• lacunar, accidentele vasculare mici, uneori chiar fără simptomatologie clinică, rezultate din ocluzia unor artere cerebrale mici în regiunile noncorticale;

• hemoragic, forma cea mai puţin frecventă, dar cea mai severă, deseori consecinţa rupturii unui anevrism sau a unei malformaţii arterio-venoase. Accidentele vasculare cerebrale hemoragice survin adesea la pacienţii cu hipertensiune şi terapie anticoagulantă.

Factorii de risc pentru demenţa vasculară se suprapun factorilor de risc pentru accidentele vasculare cerebrale: ateroscleroza, hipertensiunea arterială, dislipidemiile, aritmiile cardiace, diabetul zaharat, fumatul şi obezitatea. Un risc crescut de demenţă după accidentul vascular cerebral îl au pacienţii vârstnici, cu nivel educaţional scăzut, cu istoric familial de demenţă şi istoric de boală coronariană. Tratamentul şi prevenţia accidentelor vasculare pot scădea prevalenţa demenţei vasculare.

Patogeneza demenţei vasculare

Demenţa vasculară este cauzată de leziuni vasculare variate şi combinate ale creierului care includ: infarcte în diferite teritorii cerebrale, leziuni mici şi medii în arii importante funcţional, infarcte lacunare, leziuni ischemice incomplete, leziuni la nivelul hipocampului şi scleroză.

Simptomele clinice ale demenţei vasculare

Simptomatologia demenţei vasculare ar trebui să reflecte centrul leziunilor cerebrale, astfel putem vorbi despre demenţă vasculară corticală şi subcorticală.

Demenţa vasculară corticală este caracterizată prin tulburări de memorie asociate cu una sau mai multe din următoarele condiţii: apraxie, afazie, agnozie şi disfuncţii executive. Deficitul neurologic asociat se manifestă prin hemiplegie sau pareză contralaterală leziunii. Tulburările mnezice din demenţa corticală depind de afectarea corticală: emisfera dominantă sau nedominantă şi de lobii afectaţi: frontal, temporal, occipital sau parietal.

Demenţa vasculară subcorticală afectează numeroase regiuni ale creierului: ganglionii bazali, talamusul şi capsula internă. Leziunile de la nivelul ganglionilor bazali se manifestă clinic prin tremor, rigiditate, bradikinezie, instabilitate posturală, mişcări involuntare. La nivelul nucleilor talamici leziunile determină apariţia unor tulburări de memorie, sindrom Korsakov (amnezie anterogradă, confabulaţia şi absenţa criticii bolii).

Debutul este de regulă acut în conjuncţie cu diverse semne de deficit motor sau neurologic, cu sau fără *delirium.* În demenţa corticală apar hemiplegie, hemianopsie, incontinenţă urinară. În demenţa subcorticală apar tulburări de mers, sindrom pseudobulbar (disgrafie, disartrie, reflex palmo-mentonier).

Evoluţia este fluctuantă, în puseuri, agravându-se la fiecare nou accident vascular şi cu posibilă ameliorare intercritică. În istoric apar semne clinice sau paraclinice de afectare cerebro-vasculară. Demenţa vasculară subcorticală se subdivide în două forme majore:

- boala Binswanger, cunoscută şi ca encefalopatia arteriosclerotică subcorticală – este o formă de demenţă lent progresivă, asociată cu hipertensiune arterială cronică. Leziunile din această formă de demenţă sunt caracterizate de hipoperfuzie în zonele subcorticale şi degenerescenţa substanţei albe.
- CADASIL sau arteriopatia cerebrală autosomal dominantă cu infarcte subcorticale şi leucoencefalopatie este o boală cu transmitere dominant autosomală, caracterizată prin demenţă lent progresivă. Se produce o afectare la nivelul capilarelor şi arteriolelor care determină infarcte mici în structurile subcorticale. Demenţa asociată cu CADASIL este caracterizată prin declin lent progresiv al funcţiilor executive şi al atenţiei.

Subtipuri de demenţă vasculară

- *cu delirium* – *delirium*-ul este suprapus peste demenţă;
- *cu idei delirante* – ideile delirante sunt elementul predominant;
- *cu dispoziţie depresivă* – este predominant un tablou psihopatologic cu aspectul unui episod depresiv major;
- *necomplicat* – niciunul dintre elementele de mai sus nu predomină în tabloul clinic.

La cele patru subtipuri de demenţă vasculară se mai poate adăuga specificantul cu *perturbare de comportament* pentru a indica perturbările de comportament semnificative clinic (vagabondaj).

Diagnosticul de demenţă vasculară presupune respectarea integrală a criteriilor generale pentru demenţă.

Pentru diagnosticul de fineţe al demenţei vasculare trebuie folosite scala ischemică Hachinski (tabelul V) sau criteriile NINDS-AIRENS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences)*, considerate de majoritatea specialiştilor ca având validitate superioară.

Scorul de:

- 7 puncte sau mai mult indică demenţa multiinfarct;
- 5-6 puncte indică demenţă mixtă;
- 4 puncte sau mai puţin indică demenţă primitivă degenerativă.

TABELUL V

Scorul de ischemie Hachinski

Caracteristica	Punctajul
Debut brusc	2
Deteriorare gradată	1
Evoluţie fluctuantă	2
Confuzie nocturnă	1
Relativă conservare a personalităţii	1
Depresie	1
Simptome somatice	1
Incontinenţă afectivă	1
Istoric de hipertensiune	1
AVC în antecedente	1
Prezenţa aterosclerozei asociate	1
Simptome neurologice de focar	2
Semne neurologice de focar	2

Criterii de diagnostic

Criterii de diagnostic conform DSM IV-TR:

A. dezvoltarea unor deficite cognitive multiple manifestate atât prin tulburări de memorie cât şi prin una sau mai multe din următoarele condiţii: afazie, apraxie, agnozie, tulburări ale funcţiei executive;

B. deficitul cognitiv reprezintă un declin faţă de un anumit nivel anterior de funcţionare şi produce modificări în funcţionarea socială şi ocupaţională;

C. semne de focar neurologic şi simptome ale unor boli cerebrovasculare care pot fi legate etiologic de disfuncţii;

D. deficitul nu apare doar în timpul *delirium*-ului.

Criteriile NINDS-AIRENS pentru diagnosticul de demenţă vasculară probabilă:

I. Criterii pentru diagnosticul clinic de demenţă vasculară probabilă:

a. *Demenţă* definită printr-un declin cognitiv faţă de un nivel anterior şi manifestă prin afectarea memoriei şi a minimum două alte arii cognitive (orientare, atenţie, limbaj, integrare vizual-spaţială, funcţie executivă, control motor, praxie), evidenţiată prin examen clinic şi documentată prin teste neuropsihologice; deficitele trebuie să fie suficient de severe încât să interfere cu activităţile zilnice dincolo de deficitele neurologice majore determinate de accidentele vasculare cerebrale (de exemplu deficitul motor);

Criterii de *excludere a* diagnosticului: alterarea stării de conştienţă, *delirium*, psihoză, afazie severă, deficit senzorial şi motor major, care să împiedice testarea neuropsihologică. De asemenea, sunt excluse cazurile cu afecţiuni sistemice sau alte afecţiuni neurologice cu demenţă (de exemplu boală Alzheimer) care pot fi responsabile pentru deficitele cognitive.

b. *Boală cerebrovasculară*, definită prin prezenţa semnelor neurologice focale evidenţiate prin examenul clinic neurologic, cum sunt hemipareza, pareza facială centrală, semnul Babinski, tulburarea de sensibilitate, hemianopsia, disartria, prezente sub forma semiologică de sindrom neurovascular (cu sau fără istoric clinic de accident vascular cerebral) şi dovadă imagistică de boală cerebrovasculară (CT sau IRM cerebral), sub forma infarctelor cerebrale multiple în teritoriul vaselor mari, a unui singur infarct situat strategic (girus angular, talamus, partea bazală a emisferei cerebrale, teritoriul arterei cerebrale posterioare sau teritoriul arterei cerebrale anterioare), a lacunelor multiple la nivelul ganglionilor bazali sau substanţei albe, a leziunilor extensive la nivelul substanţei albe periventriculare sau a oricăror combinaţii de asemenea leziuni.

c. *O relaţie de cauză-efect între demenţă şi boala cerebrovasculară*, manifestată printr-una dintre următoarele variante: debutul demenţei în interval de 3 luni de la un accident vascular cerebral; deteriorare abruptă sau fluctuantă a funcţiilor cognitive sau progresie „în trepte" a deficitelor cognitive.

II. Caracteristici care susţin diagnosticul de demenţă vasculară probabilă:

a. Apariţia precoce a unei tulburări de mers (mers cu paşi mici, magnetic, apraxic-ataxic sau de tip parkinsonian);
b. Istoric de afectare a stabilităţii şi posturii, cu apariţia căderilor frecvente, neprovocate;
c. Tulburări micţionale, cu necesitatea imperioasă de a urina, polakiurie şi alte simptome neexplicate de o afecţiune urologică;
d. Sindrom psudobulbar;
e. Modificări ale structurii de personalitate şi ale afectului, abulie, depresie, incontinenţă emoţională şi alte deficite de tip subcortical, inclusiv retard psiho-motor şi sindrom disexecutiv.

III. Caracteristici care fac *dubitabil* diagnosticul de demenţă vasculară probabilă:

a. Debut precoce al tulburării mnestice şi agravare progresivă a acesteia şi a altor tulburări cognitive (afazie, agnozie, apraxie) în lipsa unor leziuni corespunzătoare evidenţiate prin imagerie cerebrală;
b. Absenţa semnelor focale neurologice, cu excepţia afectării în ariile cognitive;
c. Absenţa leziunilor cerebrovasculare caracteristice la examenele imagistice cerebrale (CT sau IRM).

Diagnosticul diferenţial al demenţei vasculare

Diagnosticul diferenţial este de multe ori dificil, impunând practic o trecere în revistă a tuturor formelor de demenţă. Diagnosticul diferenţial cu boala Alzheimer poate fi dificil deoarece aceste două entităţi de obicei apar clinic suprapuse, constituind aşa-numita demenţă mixtă. Cu toate că există multiple asemănări între demenţa vasculară şi demenţa Alzheimer următorii factori susţin diagnosticul de demenţă vasculară: deficit neurologic focal (tulburări de mers şi incontinenţă urinară), factorii de risc vascular, leziuni cerebrale observate prin neuroimagistică, debut acut, disfuncţie executivă accentuată şi tulburări de memorie mai puţin proeminente.

Diagnosticul diferenţial între demenţa vasculară şi *delirium* se bazează pe următoarele criterii: *delirium*-ul se distinge de demenţă prin debutul acut şi evoluţia rapid progresivă a simptomatologiei, pacienţii cu *delirium* prezintă alterarea stării de conştienţă.

O subformă particulară a demenţei vasculare, dificil de diagnosticat din punct de vedere clinic este reprezentată de demenţa vasculară ischemică subcorticală (*subcortical ischemic vascular dementia* – SIVD). Această subformă se asociază hipertensiunii arteriale şi diabetului zaharat şi se caracterizează prin declinul achiziţiilor intelectuale pe fondul unei conştiinţe clare, declinul cognitiv cuprinzând mai multe domenii ale memoriei. Este destul de severă ca intensitate, perturbând activitatea cotidiană. Pe parcursul evoluţiei conceptelor privind demenţa vasculară, sindromul SIVD a fost descris ca stare lacunară cerebrală, demenţa consecutivă unui accident strategic de tip infarct talamic sau encefalopatia aterosclerotică subcorticală – sindromul Biswanger. Sindromul SIVD este o entitate clinică de sine stătătoare datorită posibilităţilor de investigare imagistică RMN ce impun o corelare între deficitul cognitiv, imaginea RMN şi manifestările neurologice (râsul şi plânsul smasmodic, mersul modificat, cu paşi mici şi incontinenţa urinară). Terapia de bază este cea a condiţiilor etiopatogenice, respectiv tratamentul hipertensiunii şi al diabetului zaharat.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut în condiţiile prezenţei unor manifestări de tip noncognitiv, depresia vasculară fiind un concept recunoscut în cadrul psihiatriei biologice.

Investigaţia neuroimagistică poate aduce argumente în plus susţinerii diagnosticului de demenţă vasculară, dacă la examinarea CT şi RMN sunt identificate leziunile ischemice şi atrofia cerebrală, lărgirea ventriculară, iar la nivelul substanţei albe apar hiperintensităţi ce semnifică zone lezionale la aproximativ 50% dintre pacienţii cu demenţă vasculară. Modificările substanţei albe de tip leucoaraiozic pot anticipa deterioarea cognitivă în condiţiile prezenţei sindromului metabolic.

Tratamentul demenţei vasculare

Obiectivele terapeutice principale sunt:

- prevenţia primară;
- prevenţia secundară (la pacienţii care au prezentat anterior accidente vasculare);

- folosirea agenţilor neuroprotectivi;
- inhibitorii de colinesterază;
- antagoniştii receptorilor de glutamat.

Prevenţia primară se aplică în cazul pacienţilor care prezintă risc crescut de accidente vasculare cerebrale. Modificarea stilului de viaţă poate să contribuie la reducerea riscului de accident vascular cerebral; controlul tensiunii arteriale, dieta echilibrată, renunţarea la fumat sunt factori de protecţie pentru accidentele vasculare cerebrale.

În prezenţa factorilor de risc pentru accidente vasculare de tip ischemic, unele studii au demonstrat eficacitatea prevenţiei prin tratamentul cronic cu antiinflamatoare nesteroidice cu acţiune antiplachetară (acid acetilsalicilic) sau statine prin modificarea constantelor sanguine şi a dislipdemiei. De asemenea, prevenţia demenţei vasculare, primară şi secundară (după primul AVC) trebuie luată în considerare, mai ales la pacienţii cu tulburări cronice de ritm cardiac sau cu iminenţa producerii unei asemenea tulburări (fibrilaţia atrială în insuficienţa cardiacă cronică). În astfel de situaţii, pe lângă terapia cardiologică medicamentoasă specifică, intervenţia chirurgicală non-invazivă sau pe cord deschis poate fi cea care să decidă soarta pacientului. În prezenţa stendului, protezelor valvulare sau a condiţiilor cardiologice de fibrilaţie cronică, tratamentul de lungă durată cu substanţe anticoagulante trebuie făcut sub monitorizare strictă, deoarece există riscul hemoragiilor cerebrale potenţate de episoade hipertensive, dar şi al unor interferenţe medicamentoase cu risc de toxicitate înalt, în condiţiile asocierii medicaţiei psihotrope specifice.

Profilaxia primară şi secundară în cazul AVC impune, în condiţiile prezenţei factorilor de risc pentru dezvoltarea demenţei, o colaborare interdisciplinară între cardiolog, neurolog, psihiatru şi asistenţa primară.

Neuroprotecţia şi-a dovedit eficacitatea în îmbunătăţirea cogniţiei la pacienţii cu deteriorare cognitivă sau demenţă vasculară. Medicamentele specifice procognitive (antidemenţiale) ce şi-au dovedit calitatea neuroprotectivă sunt:

- inhibitori de colinesterază, utilizaţi pentru îmbunătăţirea cogniţiei, dar şi pentru ameliorarea apatiei, iritabilităţii, anxietăţii, depresiei şi manifestărilor delirant-halucinatorii la pacienţii cu demenţe vasculare pot fi:
  - ♦ Donepezil (5-10 mg doza zilnică) – beneficiază de cele mai multe studii cu rezultate favorabile pentru demenţa vasculară uşoară sau moderată.
  - ♦ Rivastigmina (6-12 mg doza zilnică) – are un beneficiu terapeutic superior la pacienţii la care există modificări neuroimagistice la nivelul substanţei albe.
  - ♦ Galantamina (16-24 mg doza zilnică) – poate aduce un beneficiu suplimentar prin acţiunea sa specifică la nivelul receptorilor nicotinici alfa-7 şi a activării secundare de tip glutamatergic.

• modulatorii receptorilor NMDA au calități neuroprotective demonstrate, ei reducând, în condițiile accidentelor vasculare, activitatea hiperglutamatergică perilezională:

♦ Memantina (doză zilnică de 10-20 mg) asociată tratamentului de prevenție secundară.

• medicamente adjuvante cu acțiune neuroprotectivă parțial demonstrată:

♦ extractul standardizat de *Ginkgo biloba* Egb761;

♦ Cerebrolizin;

♦ vitamina E.

• medicația vasodilatatoare cerebrală poate aduce beneficii în fazele prodromale și inițiale de boală. Cynarizine și-a demonstrat o acțiune farmacologică antipsihotică în unele studii, putând fi un medicament util în demența vasculară cu tulburări de tip delirant-halucinator.

• Pentru boala Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară se recomandă folosirea Galantaminei (16-24 mg doză zilnică). Va fi asociată tratamentului de prevenție secundară.

Pacienții cu demență vasculară, în orice etapă evolutivă, care prezintă tulburări psihiatrice și comportamentale beneficiază de tratament cu un inhibitor de acetilcolinesterază.

Pacienții cu demență care asociază și **depresie** se recomandă să fie tratați cu inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei. Ca medicație de a doua alegere pot fi folosite antidepresive cu caracer dual (Venlafaxina, Mirtazapina sau Trazodona). Sunt de evitat antidepresivele triciclice datorită efectelor anticolinergice. Existența hiperintensităților subcorticale sau a imaginilor lacunare se corelează cu un răspuns terapeutic slab la antidepresive și cu posibila apariție a confuziei.

Apatia, de tratat numai atunci când este deosebit de severă și problematică de tratat cu psihostimulante. Unele antidepresive tip SSRI (Fluoxetină) pot avea efecte activatoare; de asemenea inhibitorii de acetilcolinesterază pot diminua apatia.

Insomnia pacienților cu demență poate fi rezolvată cu medicație antidepresivă sedativă, în primul rând Trazodonă, ca și cu hipnotice sedative non-benzodiazepinice Zolpidem sau Zopiclon. Acestea trebuie asociate măsurilor de igienă a somnului cu scopul de a se reduce dozele și cu condiția de a le folosi pe timp limitat.

În cazul **comportamentului sexual agresiv**, de obicei la bărbați, se pot recomanda agenți estrogenici (Medroxiprogesteron).

DEMENȚA CU CORPI LEWY

Este o formă frecventă de demență (15-20% dintre bătrânii instituționalizați), mult subdiagnosticată în prezent, care asociază ca trăsătură definitorie simptomele bolii Alzheimer și cele ale bolii Parkinson.

Corpii Lewy sunt incluziuni neuronale formate din proteine neurofilamentare anormal fosforilate, agregate cu ubiquitină şi α-sinucleină. Se întâlnesc în substantia nigra din trunchi cu deficit dopaminergic, în nucleul bazal Meynert cu deficit colinergic, în regiunile hipocampice CA2 şi CA3, în nucleul dorsal al vagului şi în cortexul transentorinal. Plăcile amiloide sunt similar reprezentate ca în boala Alzheimer, dar aglomerările neurofibrilare lipsesc. Neuroimagistic, se observă o cruţare a porţiunii mediale a lobilor temporali, ceea ce poate constitui un element de diagnostic diferenţial cu AD.

Pacienţii prezintă frecvent simptome psihotice (halucinaţii vizuale complexe sau deliruri sistematizate), dar datorită unei sensibilităţi la neuroleptice generate de deficitul dopaminergic important, nu este posibilă tratarea lor cu antipsihotice (nici măcar Risperidonă sau Olanzapină). Pe de altă parte, datorită faptului că neuronii muscarinici corticali sunt intacţi, pacienţii cu demenţă cu corpi Lewy răspund remarcabil la inhibitori de acetilcolinesterază. Se observă atât ameliorări ale performanţelor cognitive, cât şi regresia simptomelor psihotice. Unii autori au sugerat chiar că, dacă un pacient diagnosticat cu boală Alzheimer răspunde foarte bine la inhibitori de acetilcolinesterază, este mai probabil diagnosticul de demenţă cu corpi Lewy. Tulburările de somn răspund bine la Clonazepam.

Clinica demenţei cu corpi Lewy este dependentă de suportul neurobiologic, în funcţie de numărul de elemente neurodegenerative (corpi Lewy) existent la un moment dat într-o anumită structură cerebrală, progresia bolii fiind următoarea: substanţa neagră → cortexul entorinal → girusul cingulat → insula → cortexul frontal hipocampul → cortexul occipital. Severitatea demenţei este semnificativ corelată cu densitatea şi numărul corpilor Lewy, precum şi cu numărul plăcilor beta-amiloide şi cu deficitul transmisiei colinergice. În clinică, se disting trei componente:

- componenta de tip neurologic (expresia neurologică a demenţei cu corpi Lewy) dependentă de zona afectată:
  - substanţa neagră – expresia clinică asociată dezorganizării cognitive este reprezentată de mişcările involuntare şi manifestările de tip extrapiramidal impunând un diagnostic diferenţial cu boala Parkinson;
  - cortexul limbic – accentuarea declinului cognitiv şi a simptomelor neuropsihiatrice care, asociate simptomatologiei predominant neurologice a primei etape conturează tabloul demenţei cu corpi Lewy;
  - la nivel medular – afectarea neuronilor simpatici determină pierderea independenţei de mişcare;
  - nucleul dorsal al vagului – disfagie;
  - puntea cerebrală şi pedunculul cerebral – perturbări de somn, cu alterarea REM.
- componenta cognitivă – declinul cognitiv are o progresie similară cu progresia din boala Alzheimer, agravarea simptomelor neurologice fiind un indicator de precipitare a declinului cognitiv;

• componenta non-cognitivă neuropsihiatrică – episoade confuzionale, halucinaţii vizuale ce pot fi agravate de medicaţia anticolinergică cu fluctuaţii dependente de modificarea raportului funcţional între structurile neuronale şi substanţa albă (manifestările neuropsihiatrice sunt detaliate în cadrul criteriilor de diagnostic).

Majoritatea experţilor consideră criteriile de diagnostic McKeith ca fiind cele mai fiabile.

Criteriile McKeith revizuite pentru diagnosticul de demenţă cu corpi Lewy probabilă

I. Criteriul esenţial, necesar pentru diagnosticul demenţei cu corpi Lewy posibile sau probabile:

a. Demenţa definită ca un declin cognitiv progresiv suficient de important pentru a interfera cu activitatea socială sau cu ocupaţia obişnuită.
b. Afectarea proeminentă sau persistentă a memoriei poate să nu apară neapărat în fazele iniţiale ale bolii dar devine evidentă odată cu progresia acesteia.
c. Deficite de atenţie, de funcţie executivă, de integrare vizual-spaţială pot fi proeminente.

II. Manifestări clinice esenţiale (două dintre următoarele manifestări clinice sunt obligatorii pentru diagnosticul de demenţă cu corpi Lewy probabilă; o singură manifestare pledează pentru diagnosticul de demenţă posibilă cu corpi Lewy):

a. Tulburare cognitivă fluctuantă cu variaţii pronunţate ale atenţiei şi ale nivelului stării de conştienţă;
b. Halucinaţii vizuale recurente bine formate şi detaliate;
c. Semne clinice spontane de parkinsonism.

III. Manifestări clinice sugestive (Dacă una sau mai multe dintre acestea sunt prezente împreună cu una sau mai multe manifestări clinice esenţiale, diagnosticul de demenţă cu corpi Lewy probabilă poate fi stabilit. Diagnosticul de demenţă cu corpi Lewy probabilă nu poate fi pus numai pe baza manifestărilor clinice sugestive):

a. Tulburare de comportament a somnului REM (RBD);
b. Sensibilitate severă la neuroleptice;
c. Semnal redus al transportorului de dopamină la nivelul ganglionilor bazali evidenţiat prin SPECT sau PET.

IV. Manifestări clinice care sprijină diagnosticul de demenţă cu corpi Lewy (de obicei prezente dar fără specificitate diagnostică):

a. Căderi repetate şi sincope;
b. Pierderi ale stării de conştienţă tranzitorii, neexplicate;
c. Disfuncţie autonomă severă, de ex. hipotensiune ortostatică, incontinenţă urinară;
d. Halucinaţii de alte tipuri decât vizuale;

e. Delir sistematizat;
f. Depresie;
g. Relativă prezervare a structurilor de la nivelul lobului temporal medial (examen IRM sau CT);
h. Scăderea generalizată a captării SPECT/PET de perfuzie, cu activitate occipitală redusă;
i. Scintigrafie miocardică cu captare anormală (redusă) de MIBG;
j. Unde lente proeminente pe EEG cu unde ascuţite tranzitorii în derivaţiile temporale.

V. Diagnosticul de demenţă cu corpi Lewy este mai puţin probabil:
a. În prezenţa bolii cerebrovasculare atestate de semne clinice focale sau de imageria cerebrală;
b. În prezenţa oricărei alte afecţiuni sistemice sau cerebrale care ar putea să fie răspunzătoare în parte sau în totalitate pentru tabloul clinic;
c. Dacă parkinsonismul apare de abia în stadiul de demenţă severă.

VI. Secvenţa temporală a simptomelor.

Demenţa cu corpi Lewy trebuie diagosticată atunci când demenţa apare înaintea parkinsonismului sau simultan cu acesta (dacă parkinsonismul este prezent). Termenul de *demenţă asociată bolii Parkinson* trebuie folosit pentru a descrie demenţa care apare în contextul unei boli Parkinson cunoscute. În activitatea practică trebuie folosit termenul care este cel mai potrivit situaţiei clinice şi termeni generici cum ar fi cel de *boală cu corpi Lewy* pot fi adesea utili. În activitatea de cercetare, când trebuie făcută distincţia între demenţa cu corpi Lewy şi demenţa asociată bolii Parkinson, se continuă recomandarea regulii de maximum un an între debutul parkinsonismului şi debutul demenţei (în cazul demenţei cu corpi Lewy). În studiile clinico-patologice sau clinice, ambele fenotipuri clinice pot fi considerate împreună în categorii cum sunt *boala cu corpi Lewy* sau α-sinucleinopatii.

Demenţa cu corpi Lewy beneficiază de terapie cu:

- Rivastigmină (doză zilnică de 6-12 mg) este medicaţia de primă alegere.
- Donepezil (doză zilnică de 5-10 mg) poate fi recomandat ca medicaţie de a doua alegere, atunci când Rivastigmina nu este eficace sau produce efecte adverse.

DEMENŢA FRONTO-TEMPORALĂ

Reprezintă 20% din totalul demenţelor presenile, fiind a doua formă de demenţă la pacienţii de vârstă mijlocie. Durata de evoluţie este similară bolii Alzheimer (2-20 de ani, cu o medie de 8 ani). Deşi atât în ICD-10 cât şi în DSM IV-TR, este categorie nosologică separată, boala Pick a fost recent inclusă în grupul demenţelor fronto-temporale (FTD), în cadrul căruia formează o minoritate.

Trăsătura clinică definitorie a FTD constă într-o profundă alterare a personalităţii şi comportamentului social, cu tocire afectivă şi pierderea precoce a *insight*-ului (Snowden, 2002).

Macroscopic, se descrie o atrofie frontală bilaterală şi temporală anterioară, însoţită de degenerarea striatului. Histologic, se descriu trei tipuri de modificări:

- degenerare spongiformă în urma pierderii neuronilor mari (leziuni microvacuolare), fără glioză – 60%;
- modificări de tip Pick (pierderi neuronale masive, însoţite de glioză) – predomină în sistemul limbic şi striat – 25%;
- leziuni microvacuolare, coexistând cu leziuni de scleroză laterală amiotrofică (SLA) – 15%.

În toate cele trei tipuri de modificări, neuronii afectaţi sunt pozitivi pentru proteină Tau anormal fosforilată şi ubiquitina (Snowden, 2002).

Au fost descrise trei forme clinice:

- dezinhibată – dezinhibiţie, hiperactivitate, distractibilitate, inadecvare socială;
- cu apatie – apatie, inerţie, hipobulie, fatigabilitate mentală;
- cu stereotipii comportamentale – de la manierisme până la ritualuri superstiţioase complexe; este frapantă lipsa de preocupare şi de reacţie emoţională faţă de aceste comportamente.

Cum în acest grup de demenţe nu s-au evidenţiat anomalii în sistemul colinergic, singurul afectat fiind cel serotoninergic, FTD nu beneficiază de tratament cu inhibitori de acetilcolinesterază. Inhibitorii selectivi de recaptare ai serotoninei ameliorează în măsură variabilă tulburările comportamentale.

Pentru diagnosticul demenţei fronto-temporale se recomandă folosirea criteriilor grupurilor din Lund şi Manchester. Toate criteriile de diagnostic se referă la demenţe „probabile" întrucât diagnosticul de certitudine pentru demenţe rămâne neuropatologic.

Criteriile grupurilor din Lund şi Machester pentru diagnosticul de demenţă fronto-temporală probabilă

I. **Manifestări clinice esenţiale pentru diagnosticul de demenţă fronto-temporală probabilă:**

Tulburarea de comportament

– debut insidios şi progresie lentă;

– pierderea precoce în evoluţie a respectului de sine (neglijarea igienei personale etc.);

– pierdere precoce în evoluţie a comportamentului normal în societate (pierderea tactului social, infracţiuni, cum ar fi furtul din magazine etc.);

– semne precoce de dezinhibiţie (impulsuri sexuale neinhibate, comportament violent, glume nepotrivite etc.);

– rigiditate mentală, inflexibilitate;

– hiperoralitate (modificări de dietă, consum excesiv de alimente, manii alimentare, fumat sau consum de alcool excesive, explorare orală a obiectelor etc.);

– comportament stereotip şi perseverent (plimbare excesivă, gesturi manieriste repetate ca bătăi din palme, cântat, dansat, preocupare excesivă şi rituală pentru îmbrăcat, tezaurizare a diferitelor obiecte, folosire a toaletei etc.);

– comportament de utilizare (explorare excesivă şi continuă a obiectelor din mediul înconjurător);

– tulburare de atenţie, impulsivitate;

– lipsa criticii acţiunilor proprii, lipsa conştientizării bolii.

Tulburarea afectivă

– depresie, anxietate, sentimentalism exagerat, idei fixe şi suicidare, delir (precoce şi trecătoare);

– ipohondrie, preocupări somatice bizare (precoce şi trecătoare);

– indiferenţă emoţională, apatie, lipsa empatiei şi simpatiei;

– amimie (lipsă de spontaneitate, inerţie).

Tulburarea de limbaj

– reducere progresivă a limbajului spontan şi a vocabularului („economie" în exprimare, lipsă de spontaneitate);

– stereotipii verbale (repetarea unui repertoriu modest de cuvinte, fraze sau locuţiuni);

– ecolalie cu perseverare;

– mutism (în stadiul tardiv).

Orientarea spaţială şi praxia sunt conservate.

Semne clinice la examenul neurologic:

– reflexe primitive (precoce);

– incontinenţă (precoce);

– akinezie, rigiditate, tremor (tardiv);

– hipotensiune arterială cu valori oscilante.

Investigaţii paraclinice şi neuropsihologice

– traseu electroencefalografic normal;

– imagerie cerebrală (structurală şi funcţională) – modificări predominant la nivelul lobilor frontali şi temporali (anterior);

– alterarea testelor neuropsihologice „de lob frontal", în lipsa amneziei, afaziei severe sau tulburării de percepţie spaţială.

II. **Caracteristici care susţin diagnosticul de demenţă fronto-temporală probabilă:**

– Debut înaintea vârstei de 65 de ani;

– Istoric familial pentru o afecţiune similară la o rudă de gradul I;

– Pareze de nervi bulbari, deficit motor, amiotrofii, fasciculaţii (boală de neuron motor).

III. **Elemente de excludere a diagnosticului de demenţă fronto-temporală probabilă:**

– Debut abrupt al simptomatologiei, de tip ictal;

– Traumatism cranio-cerebral premergător debutului simptomatologiei;

– Amnezie severă precoce;

– Dezorientare paţială precoce, cu rătăcirea pacientului în medii familiare, localizare deficitară a obiectelor;

– Apraxie severă precoce;

– Limbaj logoclonic cu pierderea şirului gândirii;

– Mioclonii;

– Deficite cortico-bulbare şi spinale;

– Ataxie cerebeloasă;

– Coreo-atetoză;

– Modificări patologice precoce şi severe ale traseului electroencefalografic;

– Modificări ale imageriei cerebrale (leziuni multiple evidenţiate prin CT sau IRM sau modificări structurale sau funcţionale la nivelul girusului postcentral);

– Teste paraclinice sau de laborator care să pledeze pentru diagnosticul altei afecţiuni neurologice sau inflamatorii (scleroză multiplă, sifilis, SIDA, encefalită herpetică etc.).

IV. **Elemente de excludere *relativă* a diagnosticului de demenţă fronto-temporală probabilă:**

– Istoric tipic de alcoolism cronic;

– Hipertensiune arterială cu valori susţinut crescute;

– Istoric de boală vasculară (angină pectorală, claudicaţie etc.).

Terapia demenţei fronto-temporale

• inhibitorii de colinesteraze nu şi-au dovedit eficienţa în demenţa fronto-temporală (grad de recomandare de nivel C pentru ineficacitate);

• antidepresivele, în special inhibitorii de recaptare a serotoninei, pot fi recomandaţi în demenţa fronto-temporală, deşi nu sunt suficiente studii care să stabilească un grad de recomandare.

DEMENŢA DIN BOALA WILSON

Boala Wilson are o prevalenţă de 3/100 000 de locuitori şi se caracterizează printr-o serie de simptome heterogene ce pot fi grupate în patru categorii:

• afectarea hepatică – mergând de la manifestări de tip hepatită acută până la steatoza hepatică sau ciroza hepatică, cu manifestări de tip insuficienţă şi tremor particular al mâinilor *(flaping);*

• manifestări neurologice – distonie, pseudobulbarism, migrene, manifestări epileptice;

• manifestări psihiatrice – deteriorare cognitivă, depresie, insomnie, modificări de personalitate, tulburări de tip psihotic;

• manifestări multisistemice – inelul ocular Kayser-Fleischer, pete cutanate, cardiomiopatii, pancreatită, hipotiroidism, tulburări menstruale, infertilitate, tulburări ale funcţiei renale.

Depistarea precoce a bolii poate fi făcută prin monitorizarea oftalmologică, inelul ocular Kayser-Fleischer fiind specific, sau prin testarea nivelului plasmatic pentru cupru, care în general la pacienţii cu boală manifestă depăşeşte 25 µg/dl (nivelul normal este de 10-15 µg/dl).

Din punct de vedere al manifestărilor clinice, boala Wilson are patru mari forme:

• forma hepato-cerebrală (47%);

• forma hepatică (22%);

• forma cu manifestări cerebrale (14%);

• forma asimptomatică (17%).

Terapia etiopatogenică se bazează pe medicaţia de tip chelator:

• D-penicilinamina, trientina (chelatori generali care induc eliminarea urinară a cuprului);

• Zincul (blocant al absorbţiei intestinale de cupru);

• Tetrathiomolbydat (chelator şi blocant al absorbţiei de cupru).

Terapia procognitivă utilizată în demenţele neurodegenerative nu şi-a dovedit eficienţa, iar pentru tulburările non-cognitive, terapia cu substanţe psihotrope este limitată datorită disfuncţiei hepatice şi a riscurilor, fiind indicată numai în condiţii speciale ce permit o strictă monitorizare.

Evoluţia deteriorării cognitive este dependentă de diagnosticul şi tratamentul precoce, conservarea funcţională hepatică, iar prognosticul favorabil este anticipat de următorii indicatori:

• Îmbunătăţirea clinică a simptomelor neurologice şi hepatice;

• Regresia inelului Kayser-Fleischer;

• Menţinerea nivelului de cupru seric sub 10 µg/dl;

• Excreţia urinară pe 24 de ore a cuprului pe timpul tratamentului cu substanţe chelatoare 200-500 µg/zi;

• Descreşterea conţinutului în cupru al ficatului.

Menţionarea şi insistenţa noastră pe demenţa din cadrul bolii Wilson este datorată faptului că este o boală cu determinism predominant hepatocerebral, ce asociază precoce tulburări de tip depresiv şi interferenţe toxicofile ce determină o adresabilitate înaltă la nivelul unităţilor psihiatrice. În acelaşi context, menţionăm că boala Wilson este o afecţiune multisistemică ce trebuie asistată prin colaborarea unei echipe multidisciplinare.

DEMENŢA DIN BOALA PARKINSON

Boala Parkinson este o maladie neurodegenerativă care afectează 1% din populaţia mai în vârstă de 60 de ani. Se caracterizează prin manifestări de tip motor ce asociază semne şi simptome non-motorii, dintre care cele mai importante sunt depresia şi demenţa. Este unanim acceptat faptul că aproximativ 40% dintre pacienţii diagnosticaţi cu boală Parkinson, pe durata evoluţiei bolii prezintă manifestări deteriorative cognitive ce evoluează spre demenţă. Este dificil de diferenţiat demenţa din boala Parkinson de demenţa cu corpi Lewy, care de fapt este o tulburare demenţială ce asociază manifestări parkinsoniene.

Grupul de lucru al experţilor coordonatori ai consensului ghidurilor de diagnostic şi tratament pentru demenţa cu corpi Lewy consideră că instalarea demenţei în 12 luni după primele manifestări motorii sugerează cu înaltă probabilitate demenţa cu corpi Lewy şi nu demenţa din boala Parkinson.

Deteriorarea cognitivă din boala Parkinson cuprinde mai multe domenii:

- alterarea funcţiilor executive;
- disfuncţiile vizuale şi disfuncţiile coordonării video-spaţiale sunt un factor dezabilitant important;
- funcţia mnezică, în contrast cu alte forme de demenţă, este relativ conservată la pacienţii cu boală Parkinson.

În condiţii dificile de diagnostic, se poate apela la evaluarea componentelor neurodegenerative în lichidul cefalo-rahidian, beta-amiloidul 1-42 este mult diminuat în demenţa cu corpi Lewy şi normal în boala Parkinson.

Evaluările neuroimagistice în boala Parkinson pun în evidenţă, la examinarea PET, modificări bilaterale la nivelul cortexului cingulat anterior şi al părţii ventrale a striatumului, şi unilaterale la nivelul nucleului caudat drept.

În tratamentul demenţei din boala Parkinson, asociat medicaţiei specifice neurologice, pentru îmbunătăţirea calităţii cognitive se pot folosi inhibitori ai acetilcolinesterazei, studii cu evidenţe relativ favorabile existând pentru Donepezil şi recent pentru Memantină. De asemenea, rezultate pozitive au fost comunicate după utilizarea Rivastigminei.

Manifestările non-cognitive de tip comportamental psihotic (majoritatea fiind precipitate de medicaţia de tip agonist dopaminic specifică bolii Parkinson) au putut fi controlate administrând substanţe antipsihotice atipice ce nu produc efecte extrapiramidale, şi anume doze minime de Clozapină (50 mg/zi), Quetiapină (50-100 mg/zi).

Stările de agitaţie psiho-motorie au fost diminuate de utilizarea timostabilizatorilor (acid valproic, Oxcarbamazepină), iar tulburările depresive au răspuns relativ bine la antidepresivele novel (Bupropion, Mirtazapină şi Paroxetină).

Se pot asocia terapiile nemedicamentoase şi antrenamentele fizice utilizate şi în alte forme de demenţă.

Pentru celelalte forme de demenţă, este importantă precizarea condiţiei etiopatogenice, fiind vorba de demenţe secundare, în care tratamentul disfuncţiei cognitive depinde de soluţionarea tulburării primare.

În funcţie de etiologie, se recomandă terapie specifică (spre exemplu, compensarea funcţiei tiroidiene în hipotiroidii, administrarea vitaminei B_{12} în deficitul de vitamină B_{12}, tratamentul cu antibiotice în sifilis, tratamentul antiretroviral în infecţia HIV etc.).

Bibliografie selectivă

1. American Academy of Neurology – National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline synthesis: Alzheimer's disease and related dementias. Rockville (MD), 2006.
2. American Academy of Neurology (AAN). Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56: 1143-1153, 2001.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. a IV-a, Amer. Psych. Ass., Washington DC, 2000.
4. Băjenaru O., Popescu B.O., Tudose C. – Ghid de diagnostic şi tratament în demenţe, Societatea de Neurologie din România şi Societatea Alzheimer, 2007.
5. Blennow K., Hampel A. – Cerebrospinal fluid markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol., 2003,* 2: 605-613.
6. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J. Neurol.*, Neurosurg. and Psychiat., 1994, 57, 416-418.
7. Cummings J.L. – Dementia With Lewy Bodies: Molecular Pathogenesis and Implications for Classification, *J. Geriatric Psychiatry and Neurology*, vol. 17, nr. 3, Sept. 2004
8. Hebert L.E., Scherr P.A., Bienias J.L., Bennett D.A., Evans D.A. – Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 Census. *Arch. Neuro.l,* 2003, 60:1119-22.
9. Kanowski S., Hoerr R. – Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pharmacopsychiat.,* 2003, 36:297-303.
10. Lonergan E.T., Luxenberg J. – Valproate preparations for agitation in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Rev.*, Issue 2. Art. No.: CD003945. DOI:10.1002/14651858. CD003945.pub2.
11. Mazza M., Capuano A., Bria P., Mazza S. – Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur. J. Neurol.,* 2006, 13:981-985.
12. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J., et al – Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurol.,* 2005, 65, 1863-1872.
13. McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. – Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurol.* 1984, 34, 939-944.
14. McMurtray A., Clark D.G., Christine D., Mendez M-F. – Early-Onset Dementia: Frequency and Causes Compared to Late-Onset Dementia, *Dement Geriatr. Cogn. Dis.,* 2006; 21:59–64
15. Mureşanu D.F., Rainer M., Moessler H. – Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebo-controlled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. *J. Neural. Transm.,* 2002, Suppl 62:277-285
16. Olin J.T., Fox L.S., Pawluczyk S., Taggart N.A., Schneider L.S. – A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioural symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer's disease. *Amer. J. Geriatr. Psychiat.,* 2001, 9: 400-405.

17. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoffler A., Mobius H.J., Forette F. – Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM300)., *Stroke*, 2002, 33:1834-1839.
18. Panegyres P.K. – Early-onset dementia, *Howtotreat*, Oct. 2010
19. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. – Mild cognitive impairment: clinical characterisation and outcome. *Arch. Neurol.*, 1999, 56, 303-308.
20. Petersen R.C. – Alzheimer's and Dementia, 2005, 1, 5-10.
21. Roberts E.A., Schilsky M.L. – Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update, *Hepatology*, June 2008
22. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., Garcia J.H., Amaducci L., Orgogozo J.M., Brun A., Hofman A. – Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 1993, 43, 250-260.
23. Shelton P.S., Hocking L.B. – Zolpidem for dementia-related insomnia and nighttime wandering. Ann. Pharmacother, 1997, 31:319-322.
24. Snowden J.S., Neary D., Mann D.M.A. – Frontotemporal dementia. *Brit. J. Psychiat.*, 2002, 180, 140-143.

Urgenţe psihiatrice

D. Prelipceanu

MANAGEMENTUL MANIFESTĂRILOR PSIHIATRICE DETERMINATE DE BOLI SOMATICE

Anumite condiţii medicale generale se pot prezenta cu o simptomatologie sugestivă pentru o urgenţă psihiatrică, aspect pe care psihiatrul trebuie să îl aibă în vedere atunci când examinează un pacient în camera de gardă sau un medic de medicină generală când examinează un pacient, în orice context.

Particularităţile bolilor somatice cu simptomatologie psihiatrică (adaptat după Talbot-Stern, Green, Royle, 2000; Khouzam, 2007):

- debut brusc;
- prezenţa, de la debut a două direcţii simptomatologice (psihiatrică, organică);
- debut la vârsta adultă;
- absenţa istoricului personal/familial de tulburări psihiatrice semnificative;
- relaţie temporală între debutul/evoluţia simptomatologiei psihiatrice şi evoluţia condiţiei medicale generale (aflată în tratament sau în proces de investigare);
- prezentare atipică a simptomelor psihiatrice („aspect organic al simptomelor psihiatrice"), respectiv fluctuaţii neobişnuite ale severităţii, gravitate neobişnuită pentru o tulburare psihiatrică cunoscută, deficite cognitive/ mnezice, fluctuaţii ale stării de conştienţă şi senzoriului (tabelul I).

Atitudinea potrivită pentru oricare din situaţiile de mai sus este îndrumarea pacientului spre serviciul de specialitate adecvat (neurologie, endocrinologie, terapie intensivă etc.). Dacă tabloul clinic la prezentarea în camera de gardă include tulburări comportamentale, agresivitate, confuzie agitată, atunci probabil va fi necesară o

intervenţie psihofarmacologică de urgenţă, chiar înaintea stabilirii diagnosticului de certitudine, *atunci când nu există risc vital.* În aceste cazuri se recomandă administrarea i.m./per os a 1 mg Lorazepam sau 10-20 mg Diazepam. Doza zilnică totală nu trebuie să depăşească 2-5 mg Lorazepam sau 40 mg Diazepam.

TABELUL I

Manifestări psihiatrice acute ale unei boli somatice

Boala somatică generală	Boala somatică specifică	Simptome somatice	Simptome/sindroame psihiatrice
Infecţii generalizate		frison, febră, stare de rău general	*delirium*
HIV/SIDA		limfadenopatie, scădere în greutate	depresie severă, abuz de substanţe şi complicaţiile determinate de acesta, demenţă
Boli endocrine	*Hipertiroidism*	tremor, tahicardie, exoftalmie, intoleranţă la căldură	anxietate severă
	Hipotiroidism	bradicardie, intoleranţă la frig	letargie, depresie
	Sindrom Cushing	facies în lună plină, ceafă de bizon, vergeturi, amiotrofie	depresie
	Boala Addison	Hipotensiune, hiperpigmentare	depresie, confuzie, agitaţie
	Feocromocitom	Hipertensiune	accese de anxietate
Boli cardiovasculare		valori anormale ale TA/puls; semne şi simptome cardiovasculare	depresie, anxietate
Encefalopatie portală		asterixis, letargie	confuzie, agitaţie
Encefalopatie uremică		apatie, letargie, mioclonus, asterixis	confuzie, agitaţie
Boala Wilson		tremor, rigiditate, coree, inel Kayser-Fleischer	tulburări de memorie, modificări ale personalităţii, depresie, anxietate
Porfirie acută intermitentă		accese de durere abdominală, parestezii	agitaţie, anxietate, psihoză
Boli degenerative/demielinizante		semne şi simptome neurologice	modificări ale personalităţii, euforie/depresie, labilitate emoţională
Traumatisme		semnele şi simptomele traumatismului specific	neatenţie, tulburări de somn, tulburări mnezice şi de judecată, iritabilitate, izbucniri emoţionale pe un fond depresiv
Tumori cerebrale	*Lob frontal*	simptome focale, incontinenţă fecală şi urinară	modificări ale personalităţii, tulburări cognitive, disfuncţie motorie şi de limbaj, amnezii, labilitate emoţională până la manie/depresie, stări confuzionale pseudo-demenţiale

Tabelul I (continuare)

	Metastaze/tumori mari		*delirium*
	Lob temporal	crize parţiale complexe	tulburări de memorie şi limbaj (chiar afazie), amnezie globală în leziuni bilaterale, tulburări de personalitate, depresie, halucinaţii auditive, psihoză schizofreniformă
	Lob occipital	agnozie vizuală, prosopagnozie	halucinaţii vizuale
	Tumori ale sistemului limbic şi ale hipotalamusului		manie, explozii de manie, labilitate emoţională, tulburări ale comportamentului sexual
Epilepsie		aură, simptome ictale sau postictale	uşoară confuzie/*delirium*, amnezie
	interictal în epilepsia temporală		Halucinaţii, depersonalizare, psihoză paranoidă, depresie, anxietate
Toxine/metale grele		cefalee, tremor, senzaţie de slăbiciune	letargie, encefalopatie acută însoţită de confuzie, comă (în funcţie de agentul cauzator)
Abuz de alcool	*(tulburare psihiatrică însoţită de multiple consecinţe somatice)*	*acnee rozacee, eritem palmar,* semne de polineuropatie, encefalopatie Wernicke	*delirium tremens,* psihoză indusă de alcool, amnezie persistentă indusă de alcool
Abuz de alte substanţe psihoactive	*Amfetamine*	hipertensiune	Violenţă
	Opioide		euforie, somnolenţă, sindrom de sevraj
	cocaină	tahicardie, infarct miocardic	agitaţie, *delirium*, psihoză paranoidă
	canabis		ideaţie paranoidă
	sedative, hipnotice, anxiolitice		sindrom de sevraj, labilitate emoţională, tulburare amnestică
	halucinogene	tahicardie	halucinoză, tulburare delirantă/ afectivă
	fenciclidina	hipertensiune, aritmii, nistagmus rotator	confuzie, agresivitate, violenţă severă, apărută brusc, distorsiuni vizuale, psihoză
	inhalante	nistagmus, simptome respiratorii, aritmii	ameţeală, impulsivitate

În cazul pacienţilor vârstnici şi al celor cu disfuncţie hepatică se preferă Lorazepamul Diazepamului (primul nu are metabolit activ şi timpul de înjumătăţire este de 12-14 ore faţă de 80-100 de ore în cazul Diazepamului). Efectul

Diazepamului este mai rapid datorită liposolubilităţii crescute a acestuia, dar administrări repetate pot determina sedare excesivă prin efect de acumulare, mai ales în cazul persoanelor vârstnice şi al celor cu leziuni cerebrale organice (tabelul II). Acesta este un motiv de continuare a tratamentului cu Lorazepam pentru o perioadă scurtă de timp (câteva zile). Antipsihoticele sedative (Clorpromazina, Levopromazina) pot scădea pragul convulsivant şi TA, astfel încât ar trebui evitate pe cât posibil. Se poate administra Haloperidol i.m. (5 mg la 2-4 ore) în combinaţie cu Lorazepam, 1 mg, dar reacţiile de tip extrapiramidal pot altera complianţa, şi aşa extrem de fragilă într-o astfel de situaţie. Un alt efect advers posibil în cazul administrării antipsihoticelor tipice este apariţia agitaţiei suplimentare, ceea ce nu se întâlneşte atunci când tratamentul conţine doar benzodiazepine.

TABELUL II

Benzodiazepine utilizate în psihiatria de urgenţă

	Absorbţie	Metabolit activ	Timp de înjumătăţire (ore)	Durata de acţiune
Diazepam	Rapidă	Da	80	Lungă (zile)
Lorazepam	Moderată	Nu	12-14	Scurtă (ore)

MANAGEMENTUL PACIENTULUI SUICIDAR

Schneidman (1986) defineşte suicidul ca „actul conştient de autoanihilare, înţeles cel mai bine ca o stare de rău a unui individ neajutorat, stare generată de o situaţie pentru care actul suicidar pare cea mai bună soluţie". Acelaşi autor enumeră zece caracteristici ale stării celui aflat în risc maxim de suicid:

- individul este în căutarea expresă a unei soluţii;
- este de obicei stimulat de o durere psihologică intolerabilă;
- stresat de frustrări ale unor nevoi psihologice;
- se află sub imperiul emoţional al disperării şi neajutorării;
- într-o stare psihologică de ambivalenţă;
- atitudinea cognitivă este de îngustare a percepţiei soluţiilor posibile, cu ignorarea unora realmente accesibile;
- tendinţa de a acţiona este de a demisiona în faţa problemelor, de a scăpa de ele;
- dar nu înainte de a comunica intenţia sa persoanelor semnificative pentru el;
- suicidul este o formă posibilă a *pattern*-urilor de *coping* pe care le adoptă individul de-a lungul existenţei sale.

Este imposibil să prezicem cu acurateţe care indivizi vor comite suicid (Hillard, 1990; Melvin, 2007). Suicidul este o consecinţă a ideaţiei suicidare, care, la rândul ei, este reprezentată de „apariţia gândurilor pasive legate de dorinţa de a fi mort sau a gândurilor active de dorinţa de a te omorî" (Posner ş.a., citat de Melvin, 2007, p. 2 479). Bărbaţii sunt de 4-5 ori mai predispuşi la comiterea suicidului decât femeile, aşa cum rezultă din statisticile ţărilor cu rata cea mai mare de suicid (WHO, 2007) (tabelul III).

TABELUL III

Rata suicidului în ţari selectate din Europa Centrala şi de Est

Ţara	Anul	Rata suicidului la bărbaţi per 100 000 locuitori	Rata suicidului la femei per 100 000 locuitori
Belarus	2003	63,3	10,3
Kazahstan	2005	45	8,1
Letonia	2005	42,15	9,6
Lituania	2005	68,1	12,9
Ungaria	2005	42,3	11,2
Federaţia Rusă	2005	58,1	9,8

Cunoaşterea factorilor de risc pentru suicid trebuie combinată cu evaluarea cazului individual atunci când suntem confruntaţi cu un pacient cu potenţial suicidar. Un studiu arată că cel puţin 50% dintre psihiatri au avut cel puţin un eşec în a preveni suicidul unui pacient.

Medicul trebuie să încurajeze blând pacientul în a-şi dezvălui ideaţia/planul suicidar. A nu îl întreba despre suicid pentru „a nu-i da idei" este un mit şi o greşeală pentru că atunci când pacientul îşi pune problema suicidului, este ambivalent în ceea ce priveşte trecerea la act şi se va simţi asigurat de oportunitatea de a prezenta cuiva dilema sa. Impresiile medicului după interviul clinic trebuie discutate deschis cu pacientul, rudele acestuia sau cu orice alte persoane considerate importante.

Comportamentul presuicidar

Suicidul este actul deliberat prin care un individ îşi ia viaţa. Tentativa de suicid este fie un suicid nerealizat datorită ineficienţei metodei alese de autosuprimare, fie – de fapt – un parasuicid, în care a existat doar dorinţa de auto-vătămare şi nu de auto-suprimare, de obicei cu semnificaţie de şantaj afectiv/„răzbunare" în contextul unui conflict cu persoane semnificative afectiv pentru individul în cauză.

Identificarea riscului suicidar este una dintre cele mai dificile probleme de diagnostic psihiatric. Sunt cazuri pe care nici cel mai experimentat psihiatru nu le poate, din nefericire, decela. În aceste situaţii este vorba de pacienţi depresivi, psihotici sau

nu, la care decizia de autoliză este însoţită (mascată) de un comportament de disimulare impenetrabil celei mai avizate evaluări psihiatrice. Chiar şi atitudinea cea mai prudentă pe care o poate adopta psihiatrul în faţa unui pacient depresiv la care sunt prezenţi câţiva factori de risc suicidar, anume aceea de a decide şi insista pentru internarea într-o secţie de supraveghere a spitalului de psihiatrie poate da greş, întrucât aceşti pacienţi comit suicidul şi în spital, în pofida supravegherii la care sunt supuşi: o bolnavă depresivă psihotică s-a sinucis în spitalul de psihiatrie auto-sufocându-se cu propria bluză de pijama introdusă în cavitatea bucală.

Suicidul nerealizat (tentativa de suicid) şi ideaţia suicidară („autolitică") sunt printre cele mai frecvente solicitări de la camerele de gardă ale spitalelor de psihiatrie, dar şi în secţiile de reanimare şi toxicologie ale spitalelor de urgenţă. Cu aceşti pacienţi intră aşadar în contact nu numai psihiatrul, ci şi medicii de alte specialităţi, chiar atunci când, aparent, scopul consultaţiei pare să fie altul. Cum peste 50% dintre psihiatrii practicieni au avut cel puţin un insucces în prevenirea suicidului, aşa cum relevă un studiu al lui Chemtob (1988 cit. de Hillard, 1990), este evident că factorii de risc ai suicidului trebuie cunoscuţi de orice medic.

În materie de suicid, este preferabilă eroarea prin plus de diagnostic şi internarea (de urgenţă), aceasta din urmă rămânând singura măsură care poate pune la adăpost atât pe pacient, cât şi pe psihiatru. Dacă nu putem fi siguri că pacientul se va sinucide, putem bănui că se află într-o situaţie de risc, ceea ce ne dă dreptul, moral şi etic, de a-l pune în cele mai sigure condiţii faţă de această prezumţie.

Nevoia de a-şi comunica decizia (majoritatea celor care se sinucid lasă un înscris, o „scrisoare de adio", care explică direct sau indirect suicidul) arată că suicidarul investeşte moartea cu semnificaţie (ceea ce nu se întâmplă la indivizii normali, pentru care moartea este o absurditate), iar gestul suicidar este un ultim act de comunicare, simbolic sau nu, prin care cel care-l face îl adresează cuiva. Evident, acesta nu este cazul suicidului bizar, motivat psihopatologic de halucinaţii imperative sau de alte elemente de automatism mental, din schizofrenia paranoidă floridă.

Cât priveşte raportul dintre suicid şi tentativa de suicid, s-a observat că rata suicidului este de o sută de ori mai mare în anul următor unei tentative, faţă de populaţia generală. Există şi deosebiri între cele două comportamente. Suicidul este atent plănuit şi disimulat, este realizat prin mijloace mult mai periculoase, cu virtualitate fatală evidentă, de către persoane cu tulburări psihice certe (mai frecvent bărbaţi). Tentativa este comisă impulsiv, într-o manieră care predispune la o facilă deconspirare a intenţiei, prin mijloace cu redusă virtualitate fatală, de către persoane aflate în situaţii reactive (sociale, interpersonale), fără tulburări psihice patente (de obicei femei). Dar nici unul dintre criterii nu este tranşant, fiind posibilă intricarea lor, astfel încât psihiatrul va trebui să trateze orice tentativă de suicid/parasuicid ca o virtuală posibilitate de recidivă, cu potenţial suicidar real. De altfel, cum afirmam, un factor de risc suicidar sunt tentativele anterioare.

FACTORII DE RISC

- **Factorul climatic** este mai puţin important decât s-a crezut. Nu există, în realitate, o creştere semnificativă în perioada sărbătorilor de iarnă („depresia festivă"), aşa cum s-a afirmat, totuşi suicidul este mai frecvent primăvara şi vara.
- **Factori demografici.** Bărbaţii au un risc suicidar mai mare, atât în populaţia generală, cât şi în cea clinică. Cei divorţaţi, văduvi sau separaţi de partenerul de viaţă au risc suicidar mai mare decât cei singuri, care la rândul lor au un risc mai mare decât cei căsătoriţi.
- Din punctul de vedere al *vârstei,* riscul este cel mai mare la vârstnici, urmaţi de adulţii tineri şi adolescenţi. Riscul creşte la 40-45 de ani, fiind maxim la persoanele vârstnice, dar şi în adolescenţă şi la adultul tânăr. La copii riscul de suicid este foarte mic.
- **Sexul.** Tentativele de suicid, spre deosebire de suicidul realizat, sunt mai frecvent întâlnite la femei, adulţi tineri şi adolescenţi. Bărbaţii comit suicidul mai des ca femeile, care fac însă mai des tentative suicidare. Bărbaţii folosesc metode mai periculoase decât femeile. La femei riscul suicidar este mai mare la vârste înaintate.
- **Naţionalitatea.** Riscul este mai crescut la est-europeni, scandinavi, japonezi.
- **Religia, rasa.** Albii se sinucid mai frecvent decât negrii (într-un context cultural - SUA); protestanţii mai frecvent decât evreii şi catolicii.
- **Factorii socio-profesionali.** Cei cu un grad mai mic de socializare au risc crescut (celibatarii, văduvii tineri, separaţii, divorţaţii), ca şi cei aparţinând claselor sociale extreme, imigranţii, deţinuţii. Şomerii, ca şi oamenii de afaceri sau cei din profesii cu înalt grad educaţional (de exemplu medicii) au risc crescut. Mediul urban ar fi un factor de risc crescut.
- Absenţa unei **reţele de suport** social este asociată cu suicidul. Implicarea într-o comunitate religioasă (indiferent de natura acesteia) scade riscul suicidar. Există o corelaţie strânsă între a locui singur şi suicidul realizat. Acelaşi lucru este valabil pentru pierderea recentă a locului de munca (Roy, 1982).
- **Familia** şi istoricul personal de suicid. Riscul suicidar este asociat cu suicidul realizat de către unii membri ai familiei subiectului, ca şi cu tentative anterioare ale persoanei în cauză.

Rata tentativelor de suicid a crescut în ultimii 20 de ani în SUA şi în alte ţări (Kutcher, Chehil, 2007).

ALŢI FACTORI

- Tentative sau gesturi evocatoare de suicid, recente. Cât priveşte numărul de tentative anterioare se acceptă în general că: 1% dintre cei care le fac, reuşesc să se sinucidă în primul an după o tentativă, ceea ce constituie un risc de o sută de ori mai mare decât în populaţia generală (Hawton, 1992); 50% repetă tentativa; 50% dintre cei care s-au sinucis au avut tentative anterioare; 10% dintre cei care încearcă suicidul au probabilitate mare de a reuşi.
- 29-25% dintre cei care reuşesc suicidul sunt în stare de intoxicaţie acută cu o substanţă activă, cel mai frecvent cu alcool (Goldsmith, 2002).
- Accesul facil la proceduri suicidare violente (posesia unei arme, a medicamentelor, locuinţa la etaj).
- Plan elaborat minuţios şi disimularea intenţiei suicidare.
- Metode bizare (care sugerează starea psihotică).
- Categoria diagnostică: tulburarea depresivă (8-15% reuşite), dependenţele (15%), tulburarea bipolară (10% reuşite), tulburarea psihotică (sub 10% dintre schizofreni reuşesc suicidul), *delirium*, demenţa în fazele precoce (tentative frecvente), tulburarea de panică şi tulburări de personalitate.
- Boli somatice cu prognostic grav, îndeosebi la debut; cronice sau terminale; boli care se însoţesc de dureri insuportabile; neoplasmul în fazele dureroase; cele care presupun consum mare de medicamente.
- Stări reactive după stresori majori şi recenţi (pierderea partenerului de viaţă).
- Istoricul familial (de suicid, pierdere parentală precoce, tulburare afectivă, familie dezorganizată).
- O rudă de gradul I care s-a sinucis creşte riscul de şase ori.
- Riscul scade de la văduvi, la cei care nu au fost niciodată căsătoriţi, la separaţi, divorţaţi, căsătoriţi fără copii, căsătoriţi cu copii; este mai mare la cei care trăiesc singuri, care au pierdut o persoană pe care au iubit-o sau o relaţie amoroasă, în anul precedent.

Semne psihice psihotice (halucinaţii auditive, imperative cu conţinut autolitic, depreciative, idei de autoacuzare sau suicidare care constau în intenţii exprimate, cu conţinut depresiv şi caracter vital, prin care pacientul evaluează eficienţa unei metode sau a alteia pentru a îndeplini suicidul etc.).

FACTORI PROTECTIVI

Deşi există puţine date ştiinţifice care să susţină aceşti factori, se recomandă ca psihiatrul să ţină seama de ei atunci când evaluează complexul de factori de risc suicidar la un anumit pacient:

- absenţa unei tulburări psihiatrice;
- existenţa unui loc de muncă;
- copii aflaţi în îngrijire;
- sarcina;
- sentimentul de a fi responsabil faţă de familie;
- credinţe religioase puternice;
- testare a realităţii intactă;
- satisfacţie crescută în ceea ce priveşte propria viaţă;
- mecanisme de *coping* pozitive;
- abilităţi de rezolvare a problemelor pozitive;
- prezenţa suportului social;
- relaţie terapeutică bună.

SIMPTOME ŞI TULBURĂRI PSIHIATRICE CARE CRESC RISCUL SUICIDAR

Suicidul este cea mai periculoasă complicaţie a tulburărilor psihiatrice (inclusiv a celor secundare unei condiţii medicale generale grave – cancer, SIDA etc.), ca şi cea mai provocatoare, aşa cum am mai menţionat. Conform studiilor epidemiologice efectuate în ţările vestice, până la 90% dintre cei care comit suicidul suferă de cel puţin o tulburare psihiatrică. Uneori, un singur simptom poate fi semnal al iminenţei sucidului, chiar dacă un diagnostic psihiatric nu a fost încă stabilit.

Simptome psihiatrice asociate cu riscul suicidar (indiferent de prezenţa/ absenţa unui diagnostic psihiatric) (adaptat după Kutcher, Chehil, 2007):

- Descurajare;
- Halucinaţii imperative;
- Depresie severă/disforie (deseori asociată cu dependenţa de alcool şi/sau tulburare de personalitate *borderline* sau alta);
- Anxietate severă/anxietate asociată unei depresii majore (25% la cei cu comorbiditate depresie + tulburare de panică, 38% la cei cu depresie - stres post-traumatic);
- Anhedonie severă;
- Stimă de sine scăzută;
- Impulsivitate, mai ales combinată cu starea de disperare şi dezinhibiţia provocată de o substanţă psiho-activă (alcool), combinaţie întâlnită de obicei la subiecţi tineri;
- Agitaţie;
- Insomnie severă.

Orice urgenţă psihiatrică trebuie evaluată şi sub aspectul riscului suicidar. Prevenţia suicidului este prin definiţie un obiectiv prioritar al asistenţei psihiatrice de urgenţă.

Psihiatrul va urma, în general, următoarea schemă de evaluare a unui potenţial pacient suicidar:

- Risc crescut (de ex. bărbat în vârstă, singur, lipsit de contacte sociale, alcoolic) sau scăzut pentru suicid.
- Diagnostic psihiatric ce presupune risc crescut (depresie majoră, alcoolism, psihoză cu implicaţii delirante autolitice) sau scăzut pentru suicid.
- Este într-o stare reactivă depresivă după un stresor recent semnificativ?
- Există tentative anterioare?
- Are istoric familial de suicid?
- A exprimat cuiva intenţii/idei suicidare în mod direct/indirect?
- Investeşte propriul viitor în mod pozitiv sau negativ?

În pofida părerii unor clinicieni, conform căreia nu trebuie întrebat pacientul despre eventualele sale preocupări suicidare (spre „a nu-i da idei"), acest subiect trebuie abordat, chiar dacă nu trebuie să fie primul în interviul psihiatric. Este improbabil ca, dacă nu s-a gândit la suicid, să o facă după întrebările noastre (cu condiţia ca acestea să fie puse cu tact şi înţelegere). Dată fiind ambivalenţa precedentă conturării intenţiei suicidare, pacientul poate prefera adesea să vorbească despre acest proiect, mai curând decât despre sentimentele sale depresive (de vinovăţie, autodepreciere, singurătate). Două treimi dintre cei care se sinucid îşi consultă medicul de familie în luna anterioară suicidului, iar 40%, în săptămâna precedentă. O pătrime sunt pacienţi ambulatori în momentului suicidului, iar o jumătate dintre aceştia consultă un psihiatru în săptămâna anterioară suicidului. Unul din şase lasă o scrisoare. Aceste date statistice vorbesc despre căutarea unui mod de comunicare de către cel ce are veleităţi suicidare. Subiectul trebuie abordat însă atunci când pacientul este gata să-l discute cu psihiatrul, moment ce nu poate fi intuit decât de acesta din urmă. Întrebarea trebuie să fie suficient de motivată în cadrul derulării interviului şi să fie formulată suficient de tranşant, chiar dacă nu prea direct: „se pare, ...din ceea ce mi-aţi spus, că suferiţi destul. ...V-aţi gândit vreodată că viaţa nu merită trăită/la sinucidere? V-a preocupat această problemă?". Dacă pacientul primeşte provocarea, se poate continua, cu tact, pentru clarificarea următoarelor elemente de risc:

a) planul de acţiune:
- acces facil la mijloace prin care să-l pună în practică (locuieşte la un etaj superior, are o armă la îndemână etc.); preparative (şi-a ascuns medicamente, şi-a făcut testament etc.);

b) cât de frecvente/dominante sunt ideile autolitice?
- Frecvente, continue, ocazionale;
- Pasagere;
- Dominante şi congruente cu starea sa sufletească;

– Recente/durează de luni sau ani.

c) motivele care justifică ideile autolitice:

– elemente xenopatice care i le dictează;

– dorinţa de a face cunoscut şi altora gradul de suferinţă proprie/imposibilitatea de a mai suporta povara unei suferinţe (fizice/psihice).

d) se pot decela elemente (religioase, culturale, familiale etc.) care să acţioneze ca un antidot al preocupărilor ideative suicidare?

e) pacientul crede că va încerca cu adevărat să treacă la actul suicidar?

f) în urma interviului pacientul pare mai puţin preocupat de această temă sau, dimpotrivă, a devenit anxios, închis în sine?

SUICIDUL ŞI TULBURĂRILE PSIHICE

Riscul suicidar este strâns legat de tulburările psihiatrice: depresie, schizofrenie, abuz de alcool sau droguri, tulburare schizoafectivă, tulburare delirantă, tulburare reactivă scurtă, tulburări anxioase, personalitate *borderline* sau antisocială.

Suicidul este de 3-12 ori mai frecvent la pacienţii psihiatrici decât la non-pacienţi. Cei care au avut cândva o internare psihiatrică au un risc de 10 ori mai mare, indiferent de sex, în comparaţie cu populaţia generală. Pentru pacienţii care nu au fost niciodată internaţi, dar sunt în tratament ambulator, riscul este de 3-4 ori mai mare decât pentru populaţia generală.

17% dintre pacienţii psihiatrici (Roy, 1982) se sinucid când sunt internaţi, dar de obicei în afara spitalului (într-o învoire de *week-end* sau părăsind pentru scurtă vreme spitalul din proprie iniţiativă, chiar în acest scop). Riscul este maxim în prima săptămână după internare (indiferent de sex), la sfârşitul episodului, ca şi în prima lună (după unii, în primele şase luni) după externare, iar după 3-5 ani de regim de internare riscul se egalizează cu cel din populaţia generală. Riscul suicidului după externare s-ar datora unor evenimente adverse cu care pacienţii s-au confruntat în noua situaţie de readaptare la exigenţele vieţii sociale şi care le-a precipitat un (nou) episod depresiv.

Pacienţii care se prezintă la camera de gardă psihiatrie ar avea un risc de şapte ori mai mare pentru suicid decât cei din populaţia generală. Grupurile nosologice cu risc printre aceştia sunt depresia majoră, schizofrenia, dependenţele şi cei care solicită foarte frecvent ajutorul serviciilor de Urgenţe psihiatrice.

Depresia ar fi cauza de suicid în 45-64% dintre victimele suicidului în studiile făcute pe loturi din populaţia generală. Circa 15% dintre depresivii urmăriţi pe termen lung se sinucideau, cifră care s-a micşorat după introducerea terapiei cu litiu în depresie. O meta-analiză estimează acest procent la 8% (Harris, 1992). Evenimentul este mai frecvent în perioada iniţială a depresiei sau la sfârşitul episodului („coada depresiei"), la bărbaţi mai mult ca la femei, mai probabil dacă depresivul este lipsit de suport social, şi de vârsta medie peste 40 de ani sau înaintată. Majoritatea au tentative ratate în antecedente. Pe de alte parte, nu trebuie considerat că absenţa

factorilor de risc „sex masculin" şi „tentativă anterioară" la pacienta depresivă exclude riscul suicidar. Alţi factori de risc bine cunoscuţi sunt legaţi de terapie (risc crescut după primele şedinţe de terapie electroconvulsivantă sau în primele 10-14 zile după administrarea unui antidepresiv).

Schizofrenia prezintă un risc crescut la debut sau în primii patru ani de boală. Aproape 10% dintre schizofreni se sinucid. 75% sunt bărbaţi necăsătoriţi. Simptomele depresiei sunt asociate suicidului la două treimi dintre schizofreni. Numai o mică proporţie se sinucide în perioadele de acutizare, ca urmare a unor halucinaţii imperative sau ca să scape de ideile delirante. 50% se sinucid în primele câteva săptămâni – luni după externare, rareori atunci când sunt internaţi. Cauza este confruntarea cu imposibilitatea integrării sociale (prin defectul post-psihotic, pierderea ritmului instrucţiei, boala debutând la vârsta şcolarizării, rejectarea socio-familială) care generează o depresie reactivă.

Tulburările psihice în adolescenţă pot genera riscul suicidar. Statistici americane arată o creştere de 2,5 ori a ratei suicidului la adolescenţi de 15-19 ani, între 1960 şi 1981 (de la 5,6 la 13,6 la 100 000). Factorii de risc sunt: familie dezorganizată, prezenţa unei tulburări psihice sau somatice, tentativa anterioară, părinte cu tulburare psihică sau cu comportament suicidar, abuzul de alcool, droguri, comportament antisocial, certuri cu părinţii, dezaprobarea colegilor, deziluzie sentimentală, dificultăţi şcolare sau de integrare disciplinară, rejectarea din partea părinţilor, şomajul, separaţia de un părinte, pierderea unei persoane semnificative. S-au înregistrat şi miniepidemii de suicid în urma hiperexpunerii unor sinucideri în media (prin mecanismul imitaţiei), aşa încât s-a preconizat mediatizarea mai redusă şi mai puţin dramatică a acestor evenimente, ca posibil factor de reducere a ratei suicidului la adolescenţi.

RAPTUSUL SUICIDAR

Raptusul suicidar este un paroxism irepresibil şi exploziv amorsat de o emergenţă afectivă impulsivă, necontrolabilă. Apare imprevizibil prin suspendarea brutală a inhibiţiei psiho-motorii din stuporul melancolic, formă rar întâlnită astăzi datorită intervenţiei psihofarmacologice (sau TEC) precoce şi eficiente. Mai poate apărea în stuporul isteric (tulburarea disociativă), într-o stare confuzo-onirică crepusculară (din intoxicaţia alcoolică idiosincratică, *delirium tremens*), intoxicaţia cu Amfetamină sau cu psihedelice (însoţite de o stare delirantă sau dezinhibiţie pulsională iatrogenă), schizofrenia catatonică (rar întâlnită în prezent), stări confuzionale epileptice.

SUICIDUL LA COPII

Suicidul la copii este rar întâlnit sub vârsta de 13 ani. TS pare neaşteptată (ca şi suicidul realizat) pentru că părinţii ignoră preocupările suicidare ale copiilor lor. De

aceea, ca şi la adolescenţi, psihiatrul îi va chestiona cu tact, dar direct în legătură cu aceasta temă. Substratul psihiatric constă în depresie, prelucrarea depresivă a unor traume emoţionale recente (eşec şcolar, sentimental, frustrare prin gesturi/acţiuni ce vin din partea unor persoane semnificative) sau impulsivitate temperamentală. Deşi adesea este vorba de „veleităţi suicidare" (preocupări ideatice, gesturi mai puţin serioase, periclitante) spitalizarea este o măsură necesară pentru a evalua corect şi eventualii factori favorizanţi (abuz de alcool, droguri, heteroagresivitate). TS periculoase şi suicidul realizat sunt mai frecvente la băieţi, care asociază şi alcoolul sau medicaţii care scad controlul impulsurilor. Se va avea în vedere şi o eventuală supradozare în cazul adicţiei la un drog care poate fi sau nu o TS.

Suicidul colectiv („familial", „altruist") este mai frecvent la femei, care îşi ucid copiii înainte de a se sinucide. Corelează cu depresia majoră, cu delir de culpabilitate pentru suferinţa celor apropiaţi.

Evaluarea şi managementul pacientului suicidar în camera de gardă

Orice individ care se adresează unui serviciu psihiatric de urgenţă trebuie considerat ca având potenţial suicidar, dar o evaluare a riscului suicidar trebuie făcută şi atunci când pacientul este trimis de la camera de gardă într-o altă unitate de îngrijire psihiatrică.

Riscul suicidar crescut poate fi indus de o combinaţie de factori, cum ar fi: bărbat, peste 45 de ani, văduv/divorţat, fără ocupaţie, cu o condiţie medicală generală cronică, dependent de alcool/droguri, psihotic (depresie cu ideaţie suicidară, intenţie şi plan suicidar, sau anhedonie, schizofrenie cu halucinaţii imperative sau în remisiune, când are loc conştientizarea deficitelor după episodul de schizofrenie), tentative sau comportament suicidar în antecedente, retragere socială, acces facil la mijloace suicidare (barbiturice, armă, locuinţă la etaj etc.).

Riscul scăzut este asociat cu factorii opuşi celor enumeraţi anterior: femeie, mai tânără de 45 de ani, căsătorită, angajată, cu familie suportivă, fără boli somatice asociate, fără abuz de substanţe, cu depresie uşoară, aflată la prima tentativă, fără acces la mijloace suicidare, suport social bun.

Tentativele de suicid anterioare sunt un factor de risc major (până la 50% dintre cei care realizează suicidul au avut cel puţin o tentativă în antecedente). Următoarele situaţii cresc riscul de moarte la pacienţi care au avut tentative de suicid în antecedente şi cresc riscul de repetare a unei tentative anterioare: prezenţa unei boli somatice/psihice vechi (depresie severă, abuz de alcool, schizofrenie), izolare socială, suport social slab, tentative de suicid anterioare prin metode cu letalitate mare (armă de foc, spânzurare) sau cu premeditare şi măsuri de evitare a descoperirii imediate (Kutcher, Chehil, 2007).

Evaluarea riscului suicidar la un anume pacient este frecvent foarte dificilă. În toate situaţiile în care suicidul este considerat ca o alternativă posibilă în dinamica bolii pacientului, trebuie să acţionăm în consecinţă. Este mai bine să greşim prin prea multă prudenţă decât invers. În general, trebuie să avem în vedere următoarele obiective în ceea ce priveşte pacientul cu risc suicidar:

1. Primul obiectiv terapeutic, în cazul unui pacient suicidar, este prevenirea unei noi tentative care ar putea determina o lezare suplimentară. Când există risc suicidar, este necesară internarea în spital, chiar non-voluntară, dacă pacientul este în incapacitate de a-şi da acordul sau dacă refuză.

2. Al doilea obiectiv este stabilirea unui diagnostic psihiatric. Pacientul poate fi evaluat suplimentar într-o secţie de psihiatrie. Procesul de decizie asupra unui diagnostic cert nu va întârzia procedurile terapeutice enumerate mai jos, care vor continua imediat, chiar în absenţa unui diagnostic de certitudine.

Atunci când, prin interviul clinic, punem în evidenţă prezenţa ideaţiei suicidare fără un plan concret de realizare sau o asociere de factori de risc (inclusiv o tentativă de suicid recentă) sau când bănuim o intenţie suicidară disimulată, sunt indicate următoarele proceduri:

1. Se va caza bolnavul într-o cameră cu alţi pacienţi, preferabil non-psihotici şi fără nici un acces la mijloace suicidare. Nu trebuie omis faptul că uneori inventivitatea pacientului care disimulează un plan suicidar este surprinzătoare.

2. Se va încerca determinarea următoarelor elemente: dacă a fost o tentativă de suicid impulsivă/planificată, cu potenţial letal crescut/cu şanse mari de a fi găsit rapid şi de a se interveni pentru zădărnicirea tentativei suicidare. Se va căuta scrisoarea redactată înainte de tentativă şi se vor determina cauzele posibile ale tentativei.

3. Dacă pacientul are o tentativă recentă în antecedente, se va evalua oportunitatea unui tratament în urgenţă (Lorazepam 1-2 mg i.m., la care se poate asocia haloperidol 5 mg i.m., în funcţie de necesităţi) şi, eventual, resuscitare conform principiilor intervenţiei de urgenţă (A – căi respiratorii, B – respiraţie asistată, C – circulaţie) (Kutcher, Chelil, 2007).

4. Se va evalua oportunitatea unui tratament de lungă durată cu antipsihotice sau antidepresive şi, în cazul în care contextul clinic o impune, se va iniţia tratamentul. Alegerea antipsihoticului se va face dintre benzamide (Sulpirid, Eglonyl), atipice (Risperidona, Olanzapina, Quetiapina etc.) sau neuroleptice clasice (Flupentixol, Zuclopentixol).

5. Alegerea antidepresivului, dacă această procedură nu va fi temporizată până la o evaluare clinică mai detaliată, se va face în funcţie de: tratamentele antidepresive urmate anterior, statusul clinic al pacientului, nivelul de complianţă estimat, timpul necesar pentru apariţia efectelor clinice ale medicaţiei şi tipul de spitalizare (voluntară/involuntară) pe parcursul căreia tratamentul va fi iniţiat.

6. Intervenţia în criză o completează pe cea psihofarmacologică şi are următoarele obiective:

- O evaluare iniţială menită să ofere o privire de ansamblu asupra contextului familial şi social ce pare a fi implicat în determinarea stării pe care pacientul o traversează.
- Încurajarea pacientului către o discuţie deschisă şi iniţierea procesului de consiliere pentru a determina circumstanţele care au condus la criza prezentă şi la decizia suicidară, ca şi pentru a îmbunătăţi abilităţile sale de *coping*.
- Pregătirea pacientului pentru o eventuală abordare psihoterapeutică mai elaborată după intervenţia din camera de gardă.

MANAGEMENTUL PACIENTULUI PSIHOTIC ACUT

Una dintre cele mai grave urgenţe psihiatrice este episodul psihotic acut. Acesta poate fi un episod *de novo* (indiferent de etiologia implicată) sau decompensarea unei psihoze cronice cunoscute (schizofrenie, tulburare bipolară etc.)

Etiologie

Episoadele psihotice la pacienţii care se prezintă la camera de gardă pot fi consecinţa următoarelor:

- abuz sau dependenţă de substanţe (sevraj);
- condiţii medicale generale;
- tulburări psihiatrice majore (depresie, manie, schizofrenie, tulburare schizoafectivă, tulburare schizofreniformă);
- decompensări ale unor tulburări de personalitate (schizotipală, *borderline*, altele);
- tulburări disociative.

Starea psihotică implică absenţa *insight*-ului şi a capacităţii de testare a realităţii. Principalele simptome sunt: halucinaţii, idei delirante, gândire dezorganizată cu/fără confuzie *(delirium)* şi cu/fără tulburări de comportament.

Diagnostic diferenţial

Episodul acut poate fi mai sever din punct de vedere clinic (confuzie/agitaţie sau ambele, comportament violent sau dezorganizat) decât cel cronic (unde predomină sindromul paranoid fără tulburări de conştiinţă).

Episodul psihotic acut trebuie diferenţiat de:

a) abuzul de substanţe. Intoxicaţia acută/sevrajul pot fi complicate de un episod psihotic. Cel mai frecvent acesta apare în cazul LSD (acid lisergic dietilamid), MDMA (Ecstasy), cocaină, amfetamine, PCP (fenciclidina), ketamina, dextrome-

torfanul (DXM). Sevrajul la sedative/hipnotice poate fi o altă cauză. *Screening*-ul toxicologic, dacă poate fi efectuat, va clarifica diagnosticul atunci când anamneza, constantele vitale modificate sau altă simptomatologie specifică sugerează o astfel de etiologie.

b) o condiţie medicală generală. Din punct de vedere clinic acest tip de episod psihotic poate fi:

- *delirium,* cu hipoprosexie, dezorientare, halucinaţii vizuale/de alt tip, dar nu auditive şi tulburări ale gândirii formale. În acest caz se indică, în afara evaluării statusului psihic, examenul clinic complet, examen neurologic, hemoleucogramă, glicemie, constante renale, electrolitemie, *screening* toxicologic şi CT (dacă tulburările comportamentale şi nivelul de complianţă al pacientului o permit);
- episod delirant/paranoid, episod de tip maniacal cu pierderea *insight*-ului şi a contactului cu realitatea. Se vor efectua analizele descrise la *delirium,* obligatoriu în regim de internare.

c) debutul unei tulburări psihotice majore (schizofrenie, tulburare schizoafectivă, tulburare bipolară). Stabilirea cu certitudine a diagnosticului necesită excluderea unei cauze organice.

d) episoade psihotice scurte (micro-episoade) de tip paranoid (cu durata de ore – zile) la persoane cu tulburare de personalitate schizotipală/*borderline*/ paranoidă.

e) simulare/tulburări factice care pot mima un episod psihotic acut – nu sunt foarte greu de diagnosticat datorită existenţei unui beneficiu secundar evident şi datorită aspectului fals al simptomatologiei. De obicei coexistă cu o tulburare de personalitate (histrionică, antisocială) şi/sau dorinţa de asumare a rolului de bolnav ca beneficiu primar (în cazul tulburărilor factice). Clinicianul va aprecia necesitatea instituirii unui tratament cu benzodiazepine şi/sau antipsihotice în doze mici.

Acutizarea unei tulburări psihotice cronice poate deveni o urgenţă prin exacerbarea simptomatologiei psihotice anterioare sau manifestarea altor simptome psihotice. Acest lucru se poate datora tratamentului inadecvat/rezistenţei la tratament/non-complianţei la tratament, abuzului de alcool/alte substanţe sau interferenţei determinate de un context nefavorabil.

Tratament

Medicaţia antipsihotică include SGA (*second generation antipsychotics* – antipsihotice de generaţia a doua (tabelul IV, din Zohar ş.a., 2006). Ziprazidona este disponibilă în formulare cu administrare i.m. – acţiune rapidă şi pe durată scurtă. Olanzapina este disponibilă în formulare pentru administrare i.m. cu acţiune rapidă şi de scurtă durată ca şi sub formă de tablete orodispersabile (pentru a se evita neînghiţirea pastilei) – pentru uz în condiţii de urgenţă/non-complianţă (tabelul IV).

TABELUL IV

Antipsihotice atipice folosite în tratamentul episoadelor psihotice acute

	Doze zilnice (mg=	Sedare	Reacţii adverse anticolinergice	Hipotensiune ortostatic Orthostasis
Risperidona (Rispolept)	0,5-8	++	+	++
Olanzapina (Zyprexa)	2,5-20	++	+	+
Quetiapina (Seroquel)	50-800	++/+++	++	++
Aripiprazol (Abilify)	15-30	+	+/0	+/0
Ziprasidona (Zeldox)	40-160	++	+	+/0
Clozapina (Leponex)	12,5-900	+++	++++	++++
Sertindol (Serdolect)	N/A	N/A	N/A	N/A

Severitate: ++++ = foarte mare; +++ = mare; ++ = moderată; + = scazută; N/A = *non available (informaţie absentă).*

Antipsihoticele convenţionale (tabelul V – adaptat din Zohar ş.a., 2006) sunt utile pentru pacienţii cunoscuţi (aflaţi într-o acutizare a unei tulburări psihotice cronice) care au avut un răspuns bun în trecut la aceste neuroleptice. Acestea pot fi folosite singure, sau chiar în combinaţie cu un antipsihotic atipic, pentru o perioadă scurtă (2-3 zile) până la liniştirea agitaţiei pacientului acut psihotic. La nevoie, pentru distonie sau altă simptomatologie extrapiramidală, se va asocia medicaţia indicată (Trihexifenidil, Biperiden etc.). Avantajul antipsihoticelor clasice este disponibilitatea preparatelor injectabile (haloperidol, clorpromazină, flufenazină), necesare în situaţiile de urgenţă pentru pacienţii agitaţi.

Contraindicaţiile generale pentru neurolepticele tipice sunt: intoxicaţia cu alcool şi barbiturice, insuficienţa hepatică, infarctul miocardic, boala cardiacă ischemică, leucopenia.

TABELUL V

Antipsihotice convenţionale utilizate în tratamentul episoadelor psihotice acute

	Doza zilnică (mg)	Sedare	Efecte anticolinergice	RA extrapiramidale
Chlorpromazin (Thorazin, Largactil, Plegomazin, Prozin)	50-500	+++	+++	++
Haloperidol (Haloperidol, Haldol, Serenace)	2,5-20 (30)	+	+	++++
Flufenazina (Dapotum, Lyogen, Prolixin)	2-20	++	++	++++
Perfenazine (Etaperazin, Trilafon)	16-64	++	++	+++
Flupentixol (Fluanxol, Depixol)	5-10	++	+	+

Tabelul V (continuare)

Zuclopentixol (Clopixol, Clopixol Acuphase)	50-200	+++	++	+
Trifluoperazina (Stelazine, Terfluzin, Triftazin)	4-20	++	++	+++
Thiothixene (Navane)	10-20	+	+	+++
Sulpirid (Dogmatil, Eglonyl)	50-800	+++	++	+++
Amisulprid (Solian)	400-800	+++	+++	+++

Severitate: ++++ = foarte mare; +++ = mare; ++ = moderată; + = scazută.

MANAGEMENTUL PACIENŢILOR AGITAŢI ŞI VIOLENŢI

Comportamentul periculos (pacientul violent)

Violenţa nu este dificil de observat, mai greu este managementul ei în diferitele situaţii în care medicul (psihiatru sau nu) se poate confrunta cu ea. Comportamentul violent poate apărea la bolnavii suferind de schizofrenie paranoidă în puseu psihotic florid datorită întreruperii tratamentului şi când se asociază ideilor delirante halucinaţiile imperative, la maniacali, la începutul episodului sau dacă acesta este însoţit de idei delirante şi halucinaţii imperative, la cei cu tulburare de personalitate paranoidă, antisocială, *borderline*, mai ales dacă există o comorbiditate cu abuz de alcool sau alte droguri, la pacienţii cu tulburare explozivă intermitentă, sau cu retard mintal în diferite grade de gravitate, precum şi la vechii traumatizaţi cranio-cerebral, cu afectare frontală şi temporală, care asociază la deteriorarea cognitivă şi dezinhibiţia pulsională.

Colegiul Regal al Psihiatrilor din Marea Britanie recomandă într-un ghid de evaluare şi management al pacienţilor violenţi (1996), cu risc de hetero-agresivitate, standardizarea evaluării acestui gen de pacienţi cu respectarea următoarelor obiective:

a) Anamneza:

- acte anterioare violente/suicidare;
- existenţă puţin socializată (puţine relaţii sociale, schimbări frecvente ale domiciliului/locului de muncă);
- antecedente de complianţă slabă la tratament/abandonarea unor tratamente anterioare;

– consum de substanţe psiho-active/existenţa altor potenţiali factori dezinhibitori comportamentali;
– identificarea oricăror schimbări care ar fi putut precipita comportamentul pacientului către o recădere de violenţă;
– evidenţierea unui stres sever recent, îndeosebi cu pierderea/ameninţarea cu pierderea unui obiect/relaţie semnificative pentru pacient;
– recenta discontinuare a medicaţiei.

b) Evaluarea mediului de viaţă cotidian al pacientului:
– are pacientul acces la victime potenţiale, mai ales dacă ele sunt cumva incluse în ideile delirante ale acestuia?

c) Examinarea stării prezente: inventarierea trăirilor delirante cu potenţial hetero-agresiv (deliruri de persecuţie la care pacientul ar putea reacţiona cu violenţe, drept răzbunare sau deliruri aşa-numite „de pasivitate" în cadrul cărora se simte controlat de forţe exterioare care îi comandă acţiunile, asupra cărora pierde controlul la modul delirant);
– afecte cu potenţial hetero-agresiv (iritabilitate, furie, ostilitate, suspiciozitate);
– existenţa unor ameninţări explicite făcute de bolnav la adresa cuiva.

Agitaţia este o stare de excitare mentală şi motorie extremă şi de perturbare comportamentală severă. Este o urgenţă psihiatrică de sine stătătoare, cu atât mai mult cu cât poate preceda violenţa. Violenţa este reprezentată de un comportament agresiv îndreptat către sine (suicid/automutilare) sau către ceilalţi. Aceste două fenomene pot fi datorate unei game largi de tulburări psihiatrice.

Cauze ale comportamentului violent:
- Episoade acute ale unor tulburări psihotice (schizofrenie, manie, psihoza postpartum, tulburarea delirantă);
- *Delirium;*
- Tulburări cerebrale organice (epilepsie, tumori, retard mental);
- Decompensări ale unor tulburări de personalitate (antisocială, *borderline,* paranoidă);
- Intoxicaţie acută/sevraj la alcool/alte droguri;
- Stresori situaţionali (frustrări, circumstanţe interpersonale greu de manageriat) cu/fără tulburări psihiatrice primare.

Puncte-cheie în evaluarea violenţei (adaptat după Gill, 2007; Semple, 2007):
- Fiecare pacient cu tulburări comportamentale severe va fi rapid evaluat pentru stabilirea celei mai potrivite şi imediate intervenţii necesare datorită riscului de rănire a sa sau a celorlalţi.
- Vor fi evaluate constantele vitale, dacă este posibil, şi eventualele leziuni fizice, pentru a le trata; această măsură va favoriza crearea unei alianţe cu pacientul şi stabilirea unui grad de încredere din partea acestuia.
- Pacientul va fi informat că încercaţi să rezolvaţi cauza furiei lui.

- Încercaţi să obţineţi informaţii despre istoricul psihiatric al pacientului, abuzul de substanţe, alergii, alte probleme medicale ale acestuia.
- Asiguraţi-vă că nu rămâneţi singur cu pacientul şi că există personal de securitate în apropiere. Nu întoarceţi spatele pacientului. Păstraţi o distanţă sigură faţă de acesta şi aveţi grijă să existe o ieşire uşor accesibilă în apropiere.
- Vorbiţi cu un ton non-confruntaţional, empatic şi care să nu implice judecăţi de valoare; nu prelungiţi interviul cu un pacient violent.
- Nu temporizaţi acţiunile pe care le consideraţi necesare (exemplu: uzul de medicaţie injectabilă şi/sau contenţionarea fizică a pacientului); acţionaţi imediat, dând un minimum de explicaţii pacientului.

Elemente de predicţie a violenţei iminente la o primă întâlnire cu pacientul într-un context/o situaţie de urgenţă (adaptat după Parks, 1990):

- Postura – stă aşezat pe marginea scaunului, strânge mâinile;
- Merge prin cameră, gesticulează necontrolat;
- Tensiune motorie – ţine pumnii sau dinţii strânşi;
- Vorbire – crescândă ca intensitate, foloseşte remarci insultătoare sau abuzive;
- Reflex de tresărire accentuat;
- Iritabilitate, furie, labilitate afectivă;
- Opoziţionism;
- Halenă alcoolică;
- Stări paranoide, intoxicaţii acute;
- Acţiuni violente în trecutul recent.

Strategii de diminuare a potenţialului de violenţă (adaptat după Parks, 1990):

- Abordarea verbală calmă, directă, asiguratoare a pacientului;
- Medicul se va prezenta şi va menţiona, vorbind respectuos, faptul că datoria sa este de a evalua pacientul doar pe criterii medicale şi având în vedere toate circumstanţele medicale;
- Se va clarifica faptul că pacientul va fi răspunzător de toate acţiunile sale şi i se va cere o conduită adecvată;
- Medicul se va adresa pacientului într-un mod politicos, la persoana a II– a plural, fără să folosească prenumele;
- Interviul se va adapta la statusul congnitiv, la gradul de conştienţă şi la calitatea ideilor pacientului (paranoide sau nu);
- Se poate oferi bolnavului o ţigară sau un pahar (de plastic) cu apă, pentru a diminua tensiunea;
- Stimularea percepţiei de sine sau a narcisismului pacientului cu o remarcă contextuală flatantă, mai ales dacă este probabilă o tulburare de personalitate.

Tratament

Scopul tratamentului este, în primul rând, de a preveni rănirea pacientului sau a celor din jur şi, în al doilea rând, de a minimaliza posibilitatea ca pacientul să nu consimtă la alte tratamente/investigaţii de urgenţă.

Obiectivul tratamentului farmacologic este **tranchilizarea**, care trebuie să fie rapidă şi eficientă. Opţiunile pentru realizarea acestui deziderat sunt:

Prima opţiune:

Haloperidol 5-10 mg per os/i.m. şi Lorazepam 1-2 mg per os/i.m. (cele două pot fi combinate în aceeaşi seringă); la nevoie se poate repeta administrarea după 45 min-1 oră; sau Risperidona 2 mg per os şi Lorazepam 2 mg per os; combinaţia are aceeaşi eficacitate, chiar dacă efectul apare mai lent, ca şi haloperidol 5 mg i.m. şi Lorazepam 2 mg i.m.; doar Lorazepam 1-2 mg per os /i.m. dacă agitaţia este uşoară.

O altă opţiune este injectarea i.m. de acetat de zuclopentixol 25-50 mg, dar nu sunt recomandate decât trei administrări consecutive.

A doua opţiune:

Olanzapina 10 mg i.m.; repetată la nevoie după 2 ore, maximum 30 mg/zi; sau olanzapina velotab. 15-20 mg la pacienţii care refuză să înghită; sau Ziprazidona 10 mg i.m. la fiecare 2 ore sau 20 mg i.m. la 4 ore, doza maximă fiind de 40 mg i.m./24 ore; sau Risperidona sirop 4-8 mg per os; sau diazepam 20 mg i.m., repetat la nevoie după 1-2 ore, maximum 60 mg/24 ore (de avut în vedere faptul că administrarea intramusculară timp de mai mult de o zi creşte probabilitatea efectului de acumulare cu fiecare doză suplimentară).

A treia opţiune:

Chlorpromazin 50-100 mg i.m./*per os* (cu risc de hipotensiune posturală în cazul administrării accidentale i.v.!); sau flufenazina 2,5-5 mg i.m. şi Lorazepam 1-2 mg i.m./per os; poate fi repetat după 45 min-1 oră.

Contenţionarea fizică, conform dispoziţiilor legale şi ***internarea psihiatrică nevoluntară,*** făcute de personal calificat în acest sens, pot fi intervenţii adiţionale.

Nu există un avantaj clar, demonstrat ştiinţific, al uneia sau alteia dintre opţiunile farmacologice menţionate mai sus. Prima variantă descrisă aici este, din punct de vedere clinic, cea mai eficace, cu cel mai rapid efect şi cu cele mai puţine efecte secundare. Ghidurile dau diferite opţiuni referitoare la ce medicament(e) să fie folosit(e), dar dovezile sunt limitate faţă de una sau alta dintre optiuni.

Lorazepamul este în general considerat ca benzodiazepina de elecţie pentru tratamentul agitaţiei acute cu/fără violenţă. Se preferă administrarea lui parenterală. Monoterapia cu Lorazepam 2 mg i.m. a fost la fel de eficientă ca asocierea lui cu haloperidol 5 mg *per os* sau Risperidonă 2 mg per os la pacienţii cu agitaţie acută (Veser, 2006). Lorazepamul 1-2 mg poate fi asociat, la nevoie, cu oricare din

antipsihoticele menţionate mai sus. Administrarea lui poate fi repetată, atunci când este necesar, la fiecare 30-45 min până la obţinerea tranchilizării, sau până la atingerea dozei totale de 4-6 mg/zi (Taylor, 2003). Înaintea injectării, Lorazepamul poate fi diluat 1:1 cu apă distilată/ser fiziologic (Taylor, 2003). Pentru eventualitatea în care este necesară corectarea efectelor supradozării Lorazepamului sau diazepamului (care nu este probabilă la dozele recomandate mai sus), trebuie să fie disponibil Flumazenilul. Acesta se administrează dacă frecvenţa respiratorie scade sub 10 respiraţii/minut.

Câteva reguli generale care trebuie avute în vedere:

- Încercaţi să obţineţi tranchilizarea maximă cu un minimum de doză.
- Doze scăzute de antipsihotice tipice au un efect care se instalează rapid şi cu o marjă de siguranţă mare.
- Combinaţia antipsihoticelor tipice cu benzodiazepine injectabile (în special Lorazepam) este eficientă clinic, în ciuda dovezilor limitate.
- Utilizarea a mai mult de două medicamente concomitent sau supradozarea nu sunt indicate, datorită posibilităţii de sedare excesivă care interferă cu evaluarea clinică.
- Utilizarea mai multor medicamente succesiv, cu schimbarea rapidă a diverselor opţiuni, este de asemenea contraindicată datorită posibilităţii cumulării efectelor terapeutice şi interferenţelor reacţiilor adverse.

Reacţiile adverse severe pentru opţiunile de tratament prezentate anterior sunt rar întâlnite, dar disponibilitatea resurselor pentru contracararea lor ar trebui luată în considerare în momentul alegerii uneia sau alteia din soluţii. Datorită efectelor secundare imediate ale haloperidolului (distonii acute, torticolis), difenhidramina sau benztropina 1-2 mg i.m./Trihexiphenidilul 2 tb. trebuie administrate concomitent cu acesta. Efectele adverse ale Olanzapinei sunt: sedare, hipotensiune ortostatică (combinaţia cu diazepam trebuie evitată) şi, eventual, prelungirea intervalului QTc. Ziprazidona prelungeşte şi ea intervalul QTc.

Benzodiazepinele sunt mai sigure în administrare pe durată scurtă şi cu o instalare a efectului mai rapidă. Este necesară prudenţă în administrarea lor la pacienţi cu tulburări respiratorii cum ar fi BPOC sau apnee de somn, pentru că pot determina depresie respiratorie. După obţinerea tranchilizării cu benzodiazepine trebuie evaluată necesitatea înlocuirii cu o altă medicaţie, având în vedere riscul de dezvoltare a toleranţei şi dependenţei, dar şi efectului de cumulare, cu somnolenţă progresivă. Sunt menţionate în literatură câteva cazuri în care a apărut dezinhibiţie comportamentală idiosincratică, mai ales la pacienţi cu leziuni cerebrale (Saleh, 2007) sau la pacienţi cu tulburări legate de controlul impulsurilor.

Persoanele care nu au mai urmat tratamente psihotrope/pacienţii foarte tineri, vârstnicii şi bolnavii care asociază condiţii medicale generale sunt mai sensibili la neurolepticele convenţionale (haloperidol, Clorpromazină, Flufenazină) sau chiar la

antipsihoticele atipice, astfel încât dozajul ar trebui sa fie jumătate din cel uzual. La aceşti pacienţi, după administrarea acestor tipuri de medicaţie este necesară monitorizarea atentă a TA şi a statusului fizic. La pacienţii vârstnici antipsihoticele atipice sunt contraindicate.

După realizarea tranchilizării, următorul pas, dacă nu a avut loc deja, este trimiterea pacientului către o secţie/un spital de psihiatrie. Este necesară investigarea suplimentară a pacientului, continuarea tratamentului psihotrop şi, eventual, contenţionare fizică realizată de personal calificat în a supraveghea o astfel de procedură.

Fiecare administrare intramusculară făcută împotriva voinţei pacientului trebuie recomandată conform cu Legea sănătăţii mintale şi a protecţiei persoanelor cu tulburări psihice (Legea nr. 487/2002) şi cu normele ei de aplicare, probabil în condiţii de internare nevoluntară.

MANAGEMENTUL EFECTELOR SECUNDARE ŞI ADVERSE ALE FARMACOTERAPIEI

Sindromul neuroleptic malign

Sindromul neuroleptic malign (SNM) (sindromul paloare–hipertermie) este o reacţie idiosincratică şi efectul advers cel mai grav al NL, care apare la mai puţin de 1% din pacienţii trataţi cu NL standard (Caroff, 1998). Incidenţa este de 1-10% din totalul episoadelor psihotice, iar prevalenţa, de 0,2-0,3% dintre pacienţii cărora li se administrează antagonişti ai receptorilor dopaminici. Au fost raportate cazuri rare după întreruperea bruscă a precursorilor dopaminei, cu acţiune agonistă dopaminergică (carbidopa, levodopa, bromocriptina în doze mari) utilizate în tratamentul bolii Parkinson, dar numai în situaţiile rare când pacientului i se administrau şi antipsihotice. De asemenea, s-a raportat apariţia rapidă (chiar la mai puţin de o oră) după administrarea neurolepticelor incisive (droperidol, haloperidol) ca medicaţie preanestezică. Afectează în general sexul masculin, mai des la vârsta tânără. Apariţia este impredictibilă, în orice moment al unei aceleiaşi cure neuroleptice sau tratamentului unui acelaşi bolnav, în orice moment în cursul bolii. Se consideră că este urmarea tulburării grave a termoreglării şi metabolismului musculaturii netede mediate prin mecanism central.

Apare şi se instalează, cu întreaga simptomatologie, în 24-72 ore de la începerea tratamentului; durează 10-14 zile. Hipertermia este simptom-semnal ce trebuie să ne alarmeze imediat ce apare.

Poate apărea, mult mai rar, şi în cursul tratamentului cu antipsihoticele atipice (AA), inclusiv cu CLZ, care are cea mai slabă acţiune DA–blocantă dintre toate AA. Se presupune o vulnerabilitate genetică pentru SNM la pacienţii la care acesta apare. Mortalitatea este de 38%. Criteriile de diagnostic ale DSM IV şi Caroff şi Mann specifică debutul cu hipertermie de peste 38° şi semne de disfuncţie neurovegetativă (tahicardie 140-160 bătăi/min, paloare, polipnee, disfagie, tremor, transpiraţii profuze, instabilitate/creştere tensională), la care se adaugă incontinenţă, modificări de conştienţă (confuzie, *delirium*, stupor, comă), mutism şi adinamie extremă. Paraclinic se constată: creşterea CPK (cu valori foarte mari, de sute de unităţi sau peste 1 000 unităţi), s, LDH, transaminazelor, uremiei cu peste 40%, creatinemiei cu peste 50%; mioglobinemie, leucocitoză cu devierea la stânga a formulei Aneth, creşterea hematocritului în absenţa hemoragiilor, hipernatremie, hipocalcemie, hipofosfatemie, mioglobinurie (în absenţa contenţiei pacientului la pat sau a injecţiilor multiple), acidoză metabolică, proteinurie, cilindri hematici în urină. Examenul LCR este normal. Poate apărea insuficienţă renală fatală.

Diagnosticul poate fi ratat în primele ore, agitaţia şi inerţia motorie fiind puse pe seama stării psihotice, dar febra şi instabilitatea vegetativă trebuie adecvat apreciate. Cu cât diagnosticul şi tratamentul sunt mai precoce, cu atât şansele pacientului sunt mai bune.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

a) boli ale SNC: infecţii virale (encefalite, HIV); tumori; boli cerebrovasculare; traumatisme cerebrale; crize epileptice; catatonia pernicioasă letală;

b) tulburări sistemice: infecţii; tulburări metabolice; endocrinopatii (tireotoxicoză, feocromocitom); boli autoimune; *stroke;* intoxicaţii (CO, stricnina, fenoli); tetanos; supradoze ale unor medicaţii sau substanţe psiho-active (salicilaţi, stimulente, psihedelice, anticolinergice, anestezice, inhibitori de MAO, sevraj alcoolic sau după medicaţii sedative, sindrom serotoninergic).

Trebuie excluse uzul de PCP, encefalita virală, tulburarea afectivă cu sindrom catatonic. Se instalează în 36-48 ore la un bolnav tratat mult timp cu NL/la schimbarea NL, fie la unul niciodată tratat şi primind NL de 2-3 săptămâni sau chiar de câteva zile. De câte ori vom constata creştere progresivă a temperaturii după 36-48 ore de la începerea administrării unui antipsihotic se impune monitorizarea şi eventualul transfer de urgenţă într-un serviciu de reanimare.

Tratament

- stoparea terapiei antipsihotice;
- tratament suportiv (de re-echilibrare hidro-electrolitică); scăderea febrei cu împachetări reci; la pacienţii cu forme uşoare acest tratament, asociat cu monitorizarea atentă, poate fi suficient;

- tratamentul farmacologic este necesar la formele grave, cu componentă extrapiramidală, chiar dacă pacientul este afebril:
- **Dantrolen** – relaxant al musculaturii striate (0,8-2,5 mg/kg corp, i.v. la 6 ore, până la maximum 10 mg/kg corp/zi; dacă pacientul poate înghiţi se administrează per os 100-200 mg/zi); este considerat agent terapeutic important la pacienţii febrili, cu rigiditate musculară, CPK foarte mare, *delirium*, deshidratare gravă; este considerat cel mai eficient în SNM catatonic, sindromul serotoninergic; efectul apare în câteva minute. Fiind un blocant al canalelor de calciu nu trebuie administrat împreună cu alţi inhibitori ai canalelor de calciu şi nici cu benzodiazepine, cărora le potenţează efectul sedativ. Este utilizat în asociere cu un agonist (în doze mari) al receptorilor dopaminici, bromocriptina, care combate efectele dopamino-blocante asupra funcţiei termoreglatoare hipotalamice şi asupra contracturii muşchilor striaţi. Se începe cu 2,5-5 mg per os de 3 ori pe zi, se poate creşte treptat până la 45 mg/zi, realizându-se controlul febrei, rigidităţii musculare şi labilităţii neuro-vegetative într-un interval cuprins între câteva zile – până la două luni.
- **Bromocriptina** – agonist dopaminergic (10-20-30 mg/zi în 4 doze);
- **Amantadina** (Symetrel, Viregyt 100 mg de 2 ori/zi per os), agonist dopaminic, se poate adăuga dacă nu s-au obţinut încă rezultate cu aceşti agenţi terapeuticii; poate fi mai eficientă decât anticolinergicele asupra rigidităţii musculare şi tremorului, având în plus avantajul de a nu mai adăuga efecte anticolinergice adiţionale la cele secundare tratamentului deja menţionat (Clorpromazin, Amitriptilină) sau dacă cel cu sindrom neuroleptic malign este un vârstnic la care pot apărea mai uşor efectele adverse anticolinergice. Amantadina se dă în doze de 100-300 mg/zi. Benztropina, Biperidenul, Orfenadrina pot fi administrate şi i.m., i.v. Benztropina este cea mai utilizată parenteral (1-2 mg i.m./i.v.).
- reducerea rigidităţii musculare, în lipsa medicaţiilor enunţate se poate efectua cu **antiparkinsoniene anticolinergice** cu efect antimuscarinic (benztropină – Cogentin 2-8 mg/zi, trihexyphenidyl – Romparkin 6-15 mg/zi, atropină, biperiden – Akineton 2-6 mg/zi, orphenadrina - Disipal 50- 250 mg/zi). Nu trebuie uitat că glaucomul este o contraindicaţie a acestor medicaţii, iar la cei cu obstrucţii intestinale şi ale tractului urinar ele trebuie administrate cu prudenţă.

În lipsa acestor agenţi se poate administra diazepam per os (20-40 mg/zi), blocanţi de calciu – nifedipin; TEC (cu prudenţă, întrucât există riscul apariţiei aritmiilor) se recomandă când simptomele nu s-au remis cu celelalte intervenţii, când pacientul este catatonic, sau la pacientul care prezintă simptome psihotice după remisiunea simptomatologiei SNM;

- monitorizarea CPK la 12 ore;
- transfer la un serviciu ATI dacă este necesar. Monitorizarea respiratorie este importantă, dat fiind pericolul efectelor rigidității musculare asupra menținerii ritmului respirator și eliminării secrețiilor orale. Funcția renală va fi, de asemenea, monitorizată. Reechilibrare hidroelectrolitică, monitorizarea funcțiilor vitale, prevenirea escarelor și trombozelor (masaje, mobilizare), protecție cu antibiotice, aspirația și igiena căilor respiratorii superioare sunt proceduri ce necesită transferul imediat în serviciul de reanimare.

Factori de risc: sexul masculin (M:F - 1,5:1); deshidratare; vârsta tânără; comorbiditate psihică organică/comorbiditate cu tulburare de dispoziție; preexistența unei disabilități neurologice; agitație; utilizare concomitentă de psihotrope (litiu, mai multe NL sau AA, combinații); utilizarea recentă a haloperidolului injectabil în scopul diminuării stării psihotice acute; existența recentă (2 săptămâni) a unui SNM.

La câteva săptămâni de la remiterea SNM se poate reintroduce treptat un antipsihotic, fie NL non-incisiv, cu potență antipsihotică joasă, fie un AA, dozele tratându-se atent și lent, cu monitorizarea semnelor care ar putea anunța reinstalarea SNM, cu atât mai mult cu cât riscul reapariției SNM la același pacient persistă.

SINDROMUL SEROTONINERGIC

Apare după supradozajul inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei. Se manifestă prin apariția, adesea brusc, simultană/secvențială a următoarelor simptome:

- psihice (neliniște, insomnie, cefalee, agitație, confuzie);
- vegetative (transpirații profuze, hipo-/hipertensiune arterială, frisoane, tahicardie, hipertermie);
- motorii (mioclonii, tremurături, hiperreflexie, hipertonie);
- digestive (diaree).

În cazuri grave, când s-au administrat doze toxice, poate apărea acidoză, coagulare intravasculară diseminată, insuficiență renală.

Tratament

Oprirea imediată sau treptată a administrării antidepresivului respectiv, introducerea unui hipnoinductor/anxiolitic, la nevoie, transferul în serviciul de terapie intensivă.

Intoxicaţia cu săruri de litiu

Apare după supradozarea terapiei ortotimizante cu aceşti agenţi, la depăşirea nivelului plasmatic de 1,5-1,8 mEg/l manifestându-se prin anorexie, vertij, tinnitus, somnolenţă, incoordonare, greaţă, vărsături, dureri abdominale, vorbire dificilă, ataxie, hiperreflexie, rigiditate musculară, tremor accentuat. La valori de peste 2 mEq/l apar hiperreflexie şi hiperextensie a membrelor, convulsii, stări psihotice confuzive, oligurie, colaps, comă, exit. Orice medicament sau condiţie metabolică ce antrenează deshidratare/scăderea balanţei sodiului vor determina creşterea reabsorbţiei renale a litiului şi a concentraţiei serice. În anotimpul cald, se recomandă hidratarea corespunzătoare a bolnavilor trataţi ambulator cu litiu. În cazurile severe (peste 3-3,5 mEg/l) se indică hemodializa; pentru intoxicaţiile uşoare se opreşte administrarea preparatului de litiu şi se asigură reechilibrarea hidroelectrolitică şi susţinerea sistemelor vitale (la nevoie, într-un serviciu de terapie intensivă).

Distonia acută

Distonia acută este o reacţie de tip extrapiramidal care apare după administrarea antipsihoticelor clasice (Haloperidol, flupentixol - Fluanxol, clorpromazin – Clordelazin, Prozin, Plegomazin, Trifluoperazin etc.), dar şi a altor psihotrope. Apare mai frecvent la tineri, în primele ore – zile de tratament. Este pe cât de spectaculoasă şi alarmantă pentru aparţinătorii bolnavului, pe atât de benignă pentru acesta din urmă. Se manifestă prin spasme faciale, torticolis, epistotonus, plafonarea privirii, laringospasme, protruzia limbii, simptome care se remit după administrarea medicaţiei anticolinergice (trihexyphenidil - Romparkin 1-2 tb. × 4/zi, biperidon – Akineton 1-4 tb./zi, mesylat de benztropină – Cogentin 1-3 tb./zi, benzodiazepine (Diazepam 1-2 fiole, Oxazepam 1-2 tb.) sau amobarbital (Amital/Amobarbital 1 tb. × 2-3/zi), la care se pot adăuga BDZ (Lorazepam/diazepam).

INTERNAREA NEVOLUNTARĂ

Procedura de internare nevoluntară este rezervată situaţiilor în care o persoană cu tulburări psihice refuză internarea, în pofida necesităţii evidente a acesteia. Nu este totdeauna o intervenţie de urgenţă. Modalitatea de instrumentare a acestei internări este specificată în **Legea nr. 487/8** august 2002 („Legea sănătăţii mintale şi a protecţiei persoanelor cu tulburări psihice").

Art. 44–59 ale acestei legi stabilesc criteriile şi modalităţile punerii în practică a acestui tip de internare, precum şi garanţiile care asigură caracterul protectiv al internării şi prezervarea libertăţilor şi drepturilor fundamentale ale persoanei respective. Această lege respectă standardele moderne ale OMS şi ONU în materie,

constituind un instrument care face imposibile astăzi abuzurile psihiatrice. Reproducem mai jos principalele articole din respectiva lege privitoare la efectuarea internării nevoluntare.

(Legea nr. 487/2002)

Art. 44 – Procedura de internare nevoluntară se aplică numai după ce toate încercările de internare voluntară au fost epuizate.

Art. 45 – O persoană poate fi internată prin procedura de internare nevoluntară numai dacă un medic psihiatru abilitat hotărăşte că o persoană suferă de o tulburare psihică şi consideră că:

a) din cauza acestei tulburări psihice există pericolul iminent de vătămare pentru sine sau pentru alte persoane;

b) în cazul unei persoane suferind de o tulburare psihică gravă şi a cărei judecată este afectată, neinternarea ar putea antrena o gravă deteriorare a stării sale sau ar împiedica să i se acorde tratamentul adecvat.

Art. 46 – Internarea nevoluntară se realizează numai în spitale de psihiatrie care au condiţii adecvate pentru îngrijiri de specialitate în condiţii specifice.

Art. 47 – (1) Solicitarea internării nevoluntare a unei persoane se realizează de către:

a). medicul de familie sau medicul specialist psihiatru care are în îngrijire această persoană;

b) familia persoanei;

c) reprezentanţii serviciilor abilitate ale administraţiei publice locale;

d) reprezentanţii poliţiei, jandarmeriei, parchetului sau pompierilor.

(2) Motivele solicitării internării nevoluntare se certifică sub semnătură de către persoanele menţionate la alin.1, cu specificarea propriilor date de identitate, descrierea circumstanţelor care au condus la solicitarea de internare nevoluntară, a datelor de identitate ale persoanei în cauză şi a antecedentelor medicale cunoscute.

Art. 48 – Transportul persoanei în cauză la spitalul de psihiatrie se realizează, de regulă, prin intermediul serviciului de ambulanţă. În cazul în care comportamentul persoanei în cauză este vădit periculos pentru sine sau pentru alte persoane, transportul acesteia la spitalul de psihiatrie se realizează cu ajutorul poliţiei, jandarmeriei, pompierilor, în condiţiile respectării tuturor măsurilor posibile de siguranţă şi respectării integrităţii fizice şi demnităţii persoanei.

Bibliografie

Cosman D. – *Sinuciderea. Studiu în perspectivă biopsihologică.* Risoprint Cluj – Napoca, 1999.
Cosman D.– *Compendiu de sulcidologie.* Cluj – Napoca, Casa Cărţii de ştiinţă, 2006.

Currier G.W., Simpson G.V. – Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J. Clin. Psychiatry,* 2001; 62(3), 153 – 157.

Gill T.S. – The violent patient. In: Khouzam H.R., Tan D.T., Gill T.S. – *Handbook of Emergency Psychiatry.* Mosby Elsevier, 2007.

Goldsmith S., Pellmar T., Kleinman A., Bun Goldsmith S., Pellmar T., Kleinman A., Bunney W. (eds.) – *Reducing Suicide: A National Imperative.* DC, Institute of Medicine National Academies Press, Washington, 2002.

Harris E.C., Barraclough B. – Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Brit. J. Psychiatry.* 1997, 170, 205-28.

Hawton K. – Suicide and attempted suicide. In: Pankel E. (ed.) – *Handbook of Affective Disorders,* ed. a II-a, Guilford, New York, 1992

Hillard J.R. – Suicide. In: Hillard J.R. (Ed). – *Manual of clinical emergency psychiatry,* Amer. Psychiat. Press, 1990.

Khouzam H.R. – Emergency Psychiatric Manifestations of Medical Conditions. In : Khouzam H.R., Tan D.T., Gill T.S. *Handbookof Emergency Psychiatry.* Mosby Elsevier, 2007.

Kutcher S, Chehil S. – *Suicide risk management, a manual for health professionals.* Lundbeck Institute, Blackwell Publ. Ltd, 2007.

Melvin G.A., Posner K., Stanley B.A., Oquendo M.A.– Management of the suicidal patient. In : Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First MB, Maj M. (eds.) *Psychiatry,* vol. II, ed. a III-a, Wiley, 2007.

Nica-Udangiu L., Prelipceanu D., Mihăilescu R. – *Ghid de urgenţe în psihiatrie,* Scripta, Bucureşti, 2000.

Parks J.-Violence. In: Hillard J.R. (ed).– *Manual of clinical emergency psychiatry,* Amer. Psychiat. Press, 1990.

Prelipceanu D.– *Psihiatrie. Note de curs,* Infomedica, Bucureşti, 2003.

Prelipceanu D. – Emergencies in psychiatry. În : Jarema M. (ed.) – *Practical aspects of psychiatry, A manual for general practitioners and psychiatrists in trainig,* Amepra, s.r.o., Praga, 2009, pp. 387 – 406.

Roy A. – Risk factors for suicide in psychiatric patients. *Arch. Gen. Psychiatry,* 1982, 39: 1089 – 1095.

Roy A. – Family history of suicide. *Arch. Gen. Psychiatry,* 1983; 40: 971 –974.

Saleh F.M., Fedotoff J.P., Ahmed A.G., Pinals D.A. – Treatment of violent behavior. In: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.) – *Psychiatry,* vol. II, ed. a III-a, Wiley, 2007.

Semple D., Smyth R., Burns J., Darjee R., McIntosh A. – *Oxford Handbook of Psychiatry.* Oxford Univ. Press, 2005.

Talbot – Stern J.K., Green R., Royle T.J. – *Psychiatric manifestations of systemic illness.* Emerg. Med. Clin. North Amer. 2000; 18: 199 – 209.

Taylor D., Paton C., Kerwin R. – *The Maudsley prescribing guidelines,* Martin Dunitz, 2003.

Veser F.H., Veser B.D., McMullan J.T., Zealberg J., Currier G.V. – Risperidone vs haloperidol, in combination with lorazepam, in the treatment of acute agitation and psychosis: A pilot, randomized, double – blind, placebo – controlled trial. *J. Psychiat.* Pract. 2006; 12 (2): 103-108.

Wermeling D.P., Miller J.L., Archer S.M., Manaligod J.M., Rudy A.C. – Bioavailability and pharmacokinetics of lorazepam after intranasal, intravenous, and intramuscular administration. *J Clin. Pharmacol,* 2001; 41: 1 225 – 1 231.

World Health Organization (2007) (Date accessed November 4, 2008). – *Suicide rates per 100 000 by country, year and sex;* http://www.who.int/menthal health/prevention/suicide_rates/en/index.html

Zohar J., Schatzberg A.F., DeBattista C. – *The international black book of psychotropic dosing and monitoring,* MBL Communications Inc., 2006.

Noţiuni de psihiatrie medico-legală

D. Prelipceanu

OBIECTUL ŞI SCOPUL PSIHIATRIEI MEDICO-LEGALE

Obiectul psihiatriei judiciare (medico-legale) este comportamentul delictual al bolnavilor psihici (delincvenţa psiho-patologică) şi capacitatea de exerciţiu a acestora (în domeniul civil).

Obiectul psihiatriei judiciare în materie penală este identic cu cel al criminologiei clinice. Că este aşa o demonstrează faptul că, aşa cum remarcă Scripcaru şi Astărăstoaie (2003), întemeietorii criminologiei au fost, în majoritate, medici (Lombroso, Lorenz, Bowlby ş.a.). Mai mult, evaluarea şi predicţiile devianţei, precum şi tratamentul delincvenţei psiho-patologice operează cu conceptele nosologice clasice (kraepeliniene) şi moderne (neo-kraepeliniene).

Scopul psihiatriei medico-legale este, în primul rând, de cunoaştere ştiinţifică, pentru evaluarea argumentată a capacităţii psihice, necesară stabilirii de către instanţa de judecată a responsabilităţii şi vinovăţiei penale a expertizatului sau a existenţei/inexistenţei capacităţii de exerciţiu, în domeniul civil.

În al doilea rând, în domeniul penal, după hotărârea instanţei de exonerare de pedeapsa penală, scopul psihiatriei medico-legale este de natură strict terapeutică, adică de aplicare a terapiei psihiatrice în vederea remisiunii stării psihopatologice care a dus la săvârşirea faptei, a recuperării medico-sociale a bolnavului psihic, precum şi de protecţie a societăţii de reiterarea comportamentelor deviante antisociale a persoanelor cu risc de delincvenţă psihopatologică. Acest domeniu mai poartă denumirea de psihiatrie corecţională (sau, în terminologia mai veche, psihiatrie de detenţie).

Comportamentele deviante periclitează integritatea/existenţa individului sau a celorlalţi membri, sau aduc atingere valorilor sociale simbolice fundamentale (proprietatea, statul, ordinea de drept, drepturile civile). Aceste comportamente sau acte antisociale nu pot fi explicate decât dintr-o perspectivă complexă, antropologică şi sociologică. Devianţa – concept prin excelenţă sociologic – desemnează abaterea de la norma socială. Când ameninţă valorile sociale fundamentale, ea devine infracţiune (delincvenţă, crimă) şi este sancţionată de societate. Cauzele devianţei sunt de natură antropologică şi sociologică, pentru că ea este rezultatul interacţiunii dintre personalitate (factorii biologici, psihologici şi socio-culturali care participă la dezvoltarea individului) şi mediul ei de existenţă (grupul social, familial, societatea cu particularităţile ei economice, cultural-educaţionale etc.).

Comportamentul antisocial intră sub incidenţa legii, chemată să apere norma socială şi valorile sociale fundamentale prin stabilirea măsurilor juridice – punitive pentru delincvent, protective pentru societate – care evaluează gravitatea faptei şi dozează pedeapsa. În unele situaţii, o faptă penală nu poate fi apreciată corect, în spiritul dreptăţii şi adevărului, dacă nu se elucidează cauzele care ar putea să ţină de personalitatea făptuitorului, de particularităţile sale biologice şi eventualele manifestări psihopatologice care pot să conducă la devianţă sau doar să o favorizeze. Se constituie astfel un domeniu interdisciplinar, în cadrul căruia justiţia apelează la psihopatologie şi la nosologia psihiatrică pentru a proba responsabilitatea sau iresponsabilitatea, înlocuind, în acest din urmă caz, măsurile punitive cu cele medicale, de tratament al bolii (şi implicit de combatere a consecinţelor sale antisociale), de profilaxie a manifestărilor cu caracter de periculozitate socială ale infractorului şi de protejare a societăţii.

Aşa cum am menţionat, obiectul psihiatriei judiciare (medico-legale) se constituie în două mari direcţii:

A. Devianţa infracţională patologică (delincvenţa patologică), adică suferindul psihic care, prin comportamentul său dezadaptat în sens antisocial, cade sub incidenţa legii.

B. Studierea afecţiunilor ce alterează capacitatea de exerciţiu (în sfera afirmării drepturilor civile).

De altfel, chiar legiuitorul îşi însuşeşte accepţiunea comună de bolnav psihic în sensul ei cel mai larg (Scripcaru, Terbancea, 1978) pentru a defini noţiunea de „alienaţie mentală", ca modalitate psihopatologică subînţeleasă, de înstrăinare a comunicării interumane prin adoptarea unui comportament lipsit de autoreflectare şi autocontrol ce poate culmina prin lezarea a tot ceea ce norma socială promovează ca valori supreme (viaţa umană şi ordinea socială). Pentru a evita însă înţelegerea într-un sens prea larg, care nu corespunde realităţii, a noţiunii juridice de „alienaţie mentală" (menţionată de art. 48 c.p.) şi „alienaţie mentală cronică şi debilitate mentală cronică" (art. 613 c. proc. civ. şi art. 9 c. fam.), trebuie subliniat că în accepţiunea psihiatrică actuală, aceste condiţii nu sunt întrunite de orice suferinţă psihică sau stare psihopatologică, întrucât nu orice afectare de natură psihopa-

tologică antrenează în mod necesar pierderea capacităţii de autoreflectare şi autocontrol. În cadrul acestei noţiuni, se includ stările psihotice acute (cu afectarea importantă a funcţiilor de cunoaştere), indiferent de etiologia lor, precum şi, – dintre psihozele cronice – , acele forme clinice care se însoţesc, de obicei după o evoluţie îndelungată, de dezorganizarea profundă a personalităţii, ca şi demenţele şi nedezvoltările severe ale personalităţii (alienaţia mentală şi debilitatea mentală cronică). Ca ştiinţă a comportamentului uman patologic, psihopatologia studiază însă totalitatea comportamentelor umane patologice, care cuprinde practic o infinitate de nuanţe şi niveluri de severitate ale comportamentelor anormale. „Alienaţia mentală şi debilitatea mentală cronică", în variantele clinice enumerate, constituie una din extremele posibile (destul de rar întâlnită) ale acestei multitudini de niveluri de severitate, cealaltă fiind normalul psihic, astfel încât şi posibilitatea dezadaptării antisociale se va situa inevitabil pe acest larg palier, divers gradat cantitativ ca modalităţi de manifestare psihopatologică. Sarcina şi scopul psihiatriei judiciare este de a oferi justiţiei probe ştiinţific argumentate pentru elucidarea unor probleme judiciare în care sunt implicate manifestări ale comportamentului patologic, cu sau fără caracter antisocial, pentru discriminarea acestora de normalitate şi simulaţie, de a recomanda, atunci când este cazul, măsuri complexe, curativo-profilactice şi de siguranţă, cu caracter social şi medical.

Psihopatologia abordează totalitatea manifestărilor patologice ale psihismului uman, din care cele cu caracter medico-legal fac implicit parte. Posibilităţile de cercetare clinică şi de diagnosticare, de evaluare complexă bio-psiho-socială a criminogenezei, precum şi recomandările specifice, curativo-profilactice şi de siguranţă pe care le oferă psihiatria clinică în contextul interdisciplinar al expertizei medico-legale psihiatrice argumentează constituirea *psihiatriei medico–legale (judiciare)* ca domeniul aplicativ distinct al psihiatriei clinice şi medicinii legale.

În situaţiile în care se suspectează delincvenţa patologică, demersul psihiatriei judiciare constă într-o activitate de cercetare clinică şi paraclinică complexă (reconstituirea condiţiilor de ordin biologic-constituţional ale făptuitorului, ale celor psihologice şi sociologice ce au precedat, însoţit sau succedat fapta şi a celor de ordin psihopatologic care, eventual, au determinat-o), care constituie o activitate de criminologie clinică (Terbancea, Dragomirescu, 1973) şi se finalizează printr-un diagnostic psihiatrico-judiciar (sau medico-legal psihiatric), ce trebuie să furnizeze criteriile medicale ale aplicării discernământului.

În *cauzele penale,* obiectivele pe termen lung ale psihiatriei judiciare sunt de natură curativo-profilactică şi constau în recomandările de ordin medical pe care expertiza le face, recomandări ce decurg din acest diagnostic complex şi care se referă la măsurile medicale de siguranţă menite să contribuie la: diminuarea potenţialului patologic infractogen viitor al bolnavului psihic delincvent; prevenirea recăderilor delictuale ale acestuia; protejarea societăţii.

În *cauzele civile,* diagnosticul psihiatrico-judiciar va fi argumentat în acelaşi context clinic şi paraclinic complex (bio-constituţional, psiho-sociologic, psihopato-

logic) pentru a putea oferi instanţei criteriile ştiinţifice ale: aprecierii capacităţii de exercitare liberă a voinţei; evaluării altor capacităţi specifice unor roluri şi statute sociale (de părinţi şi de a îngriji minori, de a administra bunuri, de a exercita diferite profesii etc., în funcţie de fiecare caz în parte).

Întrucât obiectul psihiatriei judiciare este bolnavul psihic în faţa legii, psihiatria clinică se constituie în conţinut faptic şi fenomenologic al psihiatriei judiciare, medicina legală asigurând cadrul metodologic de desfăşurare a expertizei, mediind astfel aplicarea concluziilor ştiinţifice ale acesteia în clarificarea unor probleme de drept penal sau civil. Dimensiunea interdisciplinară a psihiatriei judiciare constă astfel atât în caracterul, prin definiţie interdisciplinar, al fiecăreia dintre cele două discipline medicale care o constituie, în interrelaţionarea lor ce conduce la un demers medical specific, menit să servească ştiinţei dreptului şi societăţii, realizând al treilea şi cel mai larg nivel de integrare al acestei discipline.

Istoric

Evoluţia concepţiilor etiologice ale bolii psihice s-a reflectat şi în atitudinea societăţii faţă de bolnavii psihici periculoşi. Dacă în epoca primitivă sau sclavagistă aceştia beneficiau de o protecţie de cult izvorâtă din credinţele magice faţă de boala psihică, în epoca obscurantismului medieval ei erau supuşi supliciilor publice, chiar arderii pe rug. Papa Inocenţiu al VIII-lea emitea astfel o bulă prin care legifera pedepsirea celor care „se lăsau de bună voie stăpâniţi de diavol". Hipocrate, Soranus din Efes, Avicenna sunt primii medici care resping demonomania, formulând concepţii cu caracter ştiinţific, materialist (la nivelul epocii antice şi evului mediu timpuriu, în care au trăit), iar Paul Zachias, protomedic al Papei, elaborează în secolul al XVI-lea lucrarea *„Quaestiones medicolegales"*, care poate fi considerată primul tratat de psihiatrie judiciară. Zachias vorbea în cartea sa despre consecinţele medico-legale ale bolilor psihice, despre capacitatea civilă şi formula unele principii, valabile în esenţă şi astăzi, asupra responsabilităţii bolnavului psihic sau valabilităţii şi redactării actelor medico-legale. Un secol mai târziu – în perioada iluminismului – Pinel, Chiarugi, Tuke, Conolly şi apoi Dorothea Dix vor traduce în practică principiile acestor precursori ai psihiatriei medicale.

Exonerarea de răspundere penală a bolnavului psihic infractor face parte din tradiţia dreptului. Astfel, Dreptul Roman considera neresponsabili pe cei incapabili de a-şi înţelege sensul acţiunilor *(nullum habent intellecum)*, categorie în care erau incluşi alături de copiii sub 7 ani şi bolnavii psihici agitaţi. În secolul al XIV-lea legea britanică socotea „nebunia" ca pe o apărare totală de pedeapsa penală, iar în 1480 o curte din Stockholm achita un criminal pentru motivul că era psihotic. Dintr-o necesitate practică juriştii au încercat astfel să definească boala psihică în scopul clarificării modului de a stabili responsabilitatea. În 1925 Bracton, teolog şi jurist britanic, definea drept „nebun" acel om care nu ştia ce face pentru că este „lipsit de minte şi raţiune", pe când actul de „felonie" presupune totdeauna „reaua intenţie". Influenţat de Dreptul Roman, el introduce în legislaţia engleză conceptul de *mens rea*

care va deveni obligatoriu mai târziu în calificarea juridică a crimei şi care semnifică obligativitatea intenţiei în comiterea unei crime. Este premisa teoretizării incapacităţii criminale a bolnavului psihic pentru care absenţa, din cauză de boală, a posibilităţii de a delibera şi de a percepe caracterul ilicit al acţiunii sale, îl face lipsit de discernământ, deci de responsabilitate.

Mathew Hale (1676) precizează: „Consimţământul conştient al voinţei face acţiunea umană lăudabilă sau culpabilă". El aduce indirect în discuţie latura motivaţională a acţiunii umane, pentru ca Hawkins, o sută de ani mai târziu, afirmând că o persoană aflată „în incapacitate de a distinge între bine şi rău" nu poate fi pedepsită, să sublinieze aspectul conştiinţei morale. În Franţa, fundamentele psihiatriei judiciare se leagă de numele unor clasici ai psihiatriei. Astfel, Esquirol în principal, alături de J. Falret şi Morel, sunt iniţiatorii legii de la 30 iunie 1838 asupra internării obligatorii a bolnavilor psihici periculoşi pentru ei sau pentru societate. Legislaţia franceză prin art. 64 al Codului lui Napoleon (1810) specifică reglementări juridice privitoare la bolnavul psihic din care se inspiră şi jurisprudenţele de astăzi. Alţi psihiatri de renume au avut preocupări şi contribuţii în acest domeniu: Régis, Claude, Aschaffenburg, Gruhle, Lange, Korsakov, Isaac Ray, Sullivan. În 1843, în urma judecării scoţianului McNaghten (McNaughton) se formulează în Anglia normele (regulile) care-i poartă numele, considerate ca adevărate pricipii moderne ale psihiatriei judiciare. Daniel McNaghten a fost judecat pentru împuşcarea secretarului primului ministru britanic, faptă motivată delirant în cadrul unui delir paranoiac de persecuţie şi a fost declarat iresponsabil şi achitat în urma examinării sale de către nouă medici care au constatat că suferă de o boală psihică, ce îi alterase capacitatea de a distinge între bine şi rău şi de a înţelege consecinţele actului său. El a fost internat într-un azil, unde şi-a petrecut ultimii 22 de ani ai vieţii. În urma acestui proces, care a suscitat vii dezbateri în Camera Lorzilor, un consiliu de 15 judecători a reexaminat cazul – la cererea reginei Victoria – enunţând aşa-zisele reguli ale lui McNaghten *(McNaghten rules)*.

Acestea specifică necesitatea prezumată a integrităţii mentale a oricărui individ supus unei judecăţi până la dovedirea contrarului, iar dacă apărarea se sprijină pe motivul „nebuniei" *(insanity)*, aceasta trebuie în mod clar probată pentru momentul comiterii faptei, astfel încât suferinţa să fie cauza „nerecunoaşterii naturii şi calităţii faptei respective"; dacă fapta a fost comisă cu păstrarea „capacităţii de a recunoaşte, acuzatul să nu ştie că ceea ce face este rău" (Slovenko, 1985).

O contribuţie importantă la dezvoltarea teoriei şi practicii forensice în psihiatrie a avut-o Kurt Schneider (1887-1967) prin elaborarea capitolului despre „Personalităţile psihopate" din psihopatologia sa clinică, în care elaborează o clasificare categorială a acestora, recunoscută şi astăzi ca referinţă principală în domeniu şi pe care a conceput-o empiric urmărind prostituatele din Köln, la sugestia lui Achaffenburg, elev al lui Kraepelin şi criminolog în Köln. K. Schneider a elaborat şi articolul despre „Evaluarea responsabilităţii criminale" (1948) în care dezvoltă concepte fundamentale pentru psihiatria judiciară: „capacitatea asumării liberei

voinţe", „responsabilitatea criminală", „incapacitatea de a înţelege", „incapacitatea de a acţiona în acord cu înţelegerea". El abordează această prolematică din perspectiva codului penal german şi a relevanţei ei pentru practica expertizei psihiatrice.

Primele forme, rudimentare, de asistenţă a bolnavilor psihici care comiseseră acte antisociale sunt menţionate în ţara noastră în secolul al XVII-lea şi constau în ceea ce astăzi s-ar numi „plasament familial". Aceşti bolnavi erau încredinţaţi spre supraveghere propriilor lor familii, atitudinea faţă de bolnavii psihici, în general, fiind tolerantă la poporul român. Bolnavii psihici erau îngrijiţi în „bolniţele" mănăstireşti, dar – în pofida concepţiei demonologice specifice epocii – preoţii şi călugării români aveau faţă de ei o atitudine calificată de arhiepiscopul catolic Marcus Baudinus, care ne vizitase ţara, drept „blândă în a adjura pe drac" (*Codex Baudinus*, 1646). În aceeaşi perioadă, apar şi primele legislaţii autohtone (pravile) în care era codificat regimul juridic al bolnavilor psihici care comiteau acte antisociale, ca şi cel al practicii medicale, în general. Prima dintre acestea este pravila tipărită în tiparniţa mănăstirii Govora (1640), urmată de cea a lui Vasile Lupu (1646) şi Matei Basarab („Îndreptarea legii", 1652). În legile turceşti privitoare la Dobrogea exista, de asemenea, o pravilă care privea bolnavii psihici. Aceste pravile reglementau necesitatea confirmării bolii de către „vraci" şi a tratării infractorilor alienaţi în condiţii de siguranţă: „Răufăcătorii alienaţi să fie examinaţi de vraci din punctul de vedere al stării lor mintale, să nu fie pedepsiţi, dar să nu fie puşi în libertate, să fie supravegheaţi tot timpul până la vindecare" (pravila lui Matei Basarab). Se menţionează atitudinea în mod necesar diferenţiată a administrării şi dozării pedepsei în raport cu evoluţia discontinuă, fazică a ceea ce constituiau desigur episoadele psihotice endogene (afective sau schizofrenice): „Cel care devine nebun, dar a cărui nebunie nu durează în continuu, atunci dacă în timpul nebuniei comite acte rele, nu va fi pedepsit. Dacă însă actele rele au fost comise în perioada intercalară, adică în stare conştientă, va fi pedepsit conform legilor, ca orice om sănătos. Dacă există însă îndoială, judecătorul, după adâncă chibzuinţă, va hotărî dacă este cazul sau nu să fie pedepsit. Pedeapsa celui nebun să fie micşorată de judecător sau să absolve de pedeapsă pe nebunul care facându-se bine, a comis crima pe când era nebun. Dacă cineva e nebun sau lipsit de minte şi ucide, ca de exemplu un tată care omoară pe fiul său, nu va fi pedepsit, deoarece pedeapsa de a fi nebun îi ajunge". Se avea în vedere posibilitatea simulării bolii psihice şi necesitatea diagnosticării acesteia, ca şi sugestibilitatea crescută a bolnavului psihic: „Acela care simulează nebunia pentru a se sustrage pedepsei, va fi pedepsit după pravilele în vigoare şi pentru ca judecătorul să recunoască dacă este cu adevărat sau nu nebun, îi va pune chestiuni numeroase şi variate şi poate recurge chiar la vraci, care singuri au darul de a şti dacă este sau nu nebun. Cel care ar fi sfătuit pe nebun să omoare, va fi pedepsit iar nebunul, nu". Aceste pravile au fost valabile timp de două secole. În 1864 se introduce un regulament care prevedea că internarea unui bolnav psihic trebuia recomandată printr-un act semnat de doi medici, act cu valoare de expertiză psihiatrică (Tomorug, 1957). Virtualitatea

interdisciplinară a psihiatriei şi necesitatea cooperării psihiatrului cu medicul legist reies şi din faptul că în 1893 titularul Clinicii de boli mentale şi al Catedrei de medicină legală de la Bucureşti era profesorul Al. Şuţu, autor al primei cărţi de psihiatrie judiciară din literatura noastră de specialitate: „Alienatul în faţa societăţii şi a ştiinţei" (1877). În această lucrare, Al. Şuţu subliniază într-o manieră modernă aportul psihiatrului şi al clinicii psihiatrice în cadrul echipei complexe (psihiatru, legist, psiholog), care trebuie să aprecieze „la adevărata valoare schimburile de caracter ce se observă cu mult timp înaintea apariţiunii maniace, perversiunilor etc., în fine adevărata natură a faptelor".

FUNDAMENTAREA TEORETICĂ A EXPERTIZEI MEDICO-LEGALE PSIHIATRICE. TEORIA DISCERNĂMÂNTULUI

Aşa cum am arătat, psihiatria medico-legală se constituie ca domeniu aplicativ al psihiatriei şi medicinii legale în sfera comportamentelor antisociale sau deviante motivate psihopatologic. Ea urmăreşte clarificarea în faţa unei instanţe de judecată – a imputabilităţii/neimputabilităţii unei fapte sau a existenţei/inexistenţei capacităţii de exerciţiu determinată de integritatea unor capacităţi ale persoanei, adultă sau minoră, implicată într-o situaţie litigioasă (capacitatea de muncă pentru stabilirea unor compensaţii, în cazul unui individ ultragiat; capacitatea de a efectua tranzacţii, de a testa, de a administra bunuri materiale, de a contracta o căsătorie, de a îngriji o altă persoană lipsită de capacitate de exerciţiu, minoră sau pusă sub interdicţie; capacitatea de conducere auto, de port-armă, de a executa activităţi cu responsabilităţi deosebite sau în condiţii de risc crescut; capacitatea de a depune mărturie într-un proces). În domeniul expertizei minorului aspectele particulare cuprind necesitatea evaluării capacităţii sale psihice în unele cauze civile specifice (înfiere, desfiere, accidente cu producerea unor sechele diverse etc.). Evaluând starea psihică a persoanei cercetate de către justiţie, expertiza poate fi uneori o etapă obligatorie în demersul judiciar.

În unele situaţii sunt necesare argumente clare, obiective, bazate pe cunoştinţe specializate tehnic şi ştiinţific, ale modului în care condiţiile biologice şi psihologice au putut determina, declanşa sau favoriza desfăşurarea acţiunilor (sau inacţiunilor) acelei persoane. De aceste argumente poate depinde hotărârea instanţei de a considera acţiunile respective imputabile (adică săvârşite cu vinovăţie) sau nu şi de a stabili astfel răspunderea juridică pentru săvârşirea lor. Rezultă importanţa, uneori decisivă, a expertizei în desfăşurarea procesului judiciar şi deci

responsabilitatea deosebită, civică şi profesională, care revine experţilor angajaţi într-o activitate cu profunde şi directe implicaţii sociale.

Art. 48 c.p. Iresponsabilitatea. Incapacitatea psihică

Premisa practică a necesităţii fundamentării unei teorii ştiinţifice a expertizei medico-legale psihiatrice, care să-i ofere coordonatele conceptuale şi să-i reglementeze modul de desfăşurare şi de implementare a acestor coordonate în economia demersului judiciar, este menţionată în art. 48 c.p., care preconizează că „nu constituie infracţiune fapta prevăzută de legea penală dacă făptuitorul, în momentul săvârşirii faptei, fie din cauza alienaţiei mintale, fie din alte cauze, nu putea să-şi dea seama de acţiunile sau inacţiunile sale sau nu putea fi stăpân pe ele". Acest articol se află inclus în capitolul V, intitulat „Cauzele care înlătură caracterul penal al faptei" al părţii generale a Codului Penal şi specifică în fond situaţia de *iresponsabilitate* ce poate înlătura caracterul penal al faptei (alături de *legitima apărare, starea de* necesitate, *beţia, minoritatea făptuitorului* etc.). Este deci necesar a se discuta cauzele iresponsabilităţii, de a o circumscrie astfel în termeni medicali, obiectivabili şi traductibili în conceptele juridice (răspundere juridică, vinovăţie, capacitate de exerciţiu etc.).

Aşa cum arată T. Vasiliu (1972), cauzele *„iresponsabilităţii psiho-fizice"* sunt de natură medicală şi constau în alterarea funcţiilor psihice ale persoanei, ceea ce conduce la „incapacitatea psiho-fizică" de „a înţelege şi da seama de semnificaţia acţiunii sau inacţiunii sale şi de consecinţele ei". *Dicţionarul juridic* (1985) defineşte *iresponsabilitatea* drept „cauză care înlătură caracterul penal al faptei constând în aceea că făptuitorul, în momentul săvârşirii faptei, fie din cauza alienării mintale, fie din alte cauze, nu-şi poate da seama de acţiunile sau inacţiunile sale ori nu poate fi stăpân pe ele". Aceste definiţii circumscriu generic, din punct de vedere juridic, o condiţie obiectivă, în care poate acţiona făptuitorul la un moment dat, astfel încât posibilităţile sale de autocontrol să fie afectate de prezenţa unor tulburări psihice până la suprimarea acestui autocontrol (identificată prin „alienarea mintală", formulare generică şi destul de imprecisă). Menţiunea „alte cauze" se referă la alte situaţii de natură patologică, tranzitorii dar suficient de profunde pentru a afecta posibilităţile de autocontrol şi diferite de „alienaţia mintală". Aprecierea acestor situaţii precizate expres de textul art. 48 c.p. trebuie făcute – aşa cum comentează T. Vasiliu – de medici specialişti, care vor constata *„incapacitatea psihică"* a persoanei în cauză, organul judiciar stabilind la rândul său, în funcţie de concluziile medicilor de specialitate, răspunderea penală a acesteia. Acelaşi autor mai precizează că *„incapacitatea psiho-fizică fiind o situaţie de excepţie, organele judiciare dispun*

examinarea făptuitorului de către medicii specialişti, numai dacă au îndoială asupra capacităţii lui psihice".

Capacitatea psihică. Responsabilitatea. Iresponsabilitatea

Înainte de a detalia sensul psihiatric al noţiunii de capacitate psihică, cadrul conceptual psihiatric al noţiunii operaţionale de discernământ, este locul să definim aici un alt concept fundamental, strâns legat de capacitatea psihică, şi anume *responsabilitatea*. Reflectare în plan social a capacităţii psihice şi, efect al acesteia, prin *responsabilitate* se înţelege „totalitatea particularităţilor psihice ale individului care îl fac capabil să înţeleagă libertatea şi necesitatea acţiunilor sale, în unitatea dialectică cu legile obiective de dezvoltare ale societăţii şi să aprecieze consecinţele faptelor sale, atunci când el acţionează contrar acestei unităţi" (Predescu, Moraru, 1962).

Arătând că *responsabilitatea* constituie condiţia fundamentală a *vinovăţiei, Dicţionarul juridic* (1985) precizează şi sensul *strict juridic al responsabilităţii:* „Ansamblul de reglementări privind consecinţele care decurg în sarcina unei persoane din încălcarea unei obligaţii şi care constă în îndatorirea ei de a repara prejudiciul cauzat şi de a suporta, când este cazul, o sancţiune".

Noţiune operaţională a teoriei şi practicii medico-legale psihiatrice, *capacitatea psihică* reprezintă posibilitatea sau facultatea funcţiilor psihice cognitive analitice şi de sinteză de a acţiona corect şi adecvat în raport cu obiectele, fenomenele şi categoriile mediului înconjurător, în scopul adaptării suple şi armonioase a persoanei la aceasta (Dragomirescu, 1987).

Capaciatea psihică este, aşadar, o noţiune abstractă, ca şi *responsabilitatea,* desemnând o proprietate a psihismului normal şi caracterizând subiectul din punct de vedere al integrităţii şi unităţii sale cognitive, afectiv-volitive, anticipativ-acţionale, axiologice şi etico-morale. Fără să fie o funcţie a psihismului în sensul psihologic al cuvântului, ea exprimă funcţionalitatea psihismului în totalitatea lui şi în raporturile sale complexe cu mediul.

Capacitatea psihică exprimă potenţialitatea adaptativă implicată a psihismului normal, corespunzător dezvoltat, constituind premisa obligatorie a responsabilităţii şi cadrul psihologic al discernământului (Dragomirescu, Prelipceanu, 1987).

După cum vom vedea, *capacitatea psihică* determină şi categoriile juridice de *vinovăţie, capacitatea de exerciţiu* şi *capacitatea de răspundere.* Astfel, înţelegem să conferim noţiunii de capacitate psihică o semnificaţie dinamică şi integratoare, operaţională şi specifică necesităţilor de fundamentare teoretică şi a acelora de aplicabilitate practică ale expertizei medico-legale psihiatrice, ea permiţând implementarea în acest domeniu interdisciplinar a conceptului personalităţii *la nivelul cel*

mai general de integrare, care este adaptarea la impactul cu societatea, dar şi prin prisma funcţionării intrinseci a personalităţii la nivelul funcţiilor sale fundamentale cognitive, analitice şi de sinteză.

Din definirea capacităţii psihice reiese suficient de clar că aceasta reprezintă versantul sau *conţinutul psihologic, medical al conceptului de responsabilitate a cărei condiţie este.* Aceste două concepte nu sunt nici similare şi nici echivalente, responsabilitatea fiind cuprinsă în capacitatea psihică, dar ele reprezintă două incidenţe diferite, juridică şi medicală, ale unei aceleiaşi realităţi psiho-sociale: psihismul şi persoana umană angrenată într-o acţiune.

Capacitatea psihică conferă o dimensiune explicită şi un cadru concret criteriului medical al responsabilităţii, discernământul (Predescu, Terbancea, Dragomirescu şi colab., 1987).

În cazul adultului, *capacitatea psihică* se va caracteriza prin normalitatea proceselor şi funcţiilor psihice. În ce priveşte procesele cognitive, ele pot fi exprimate psihometric prin concordanţa vârstei mentale cu cea cronologică, conform baremurilor existente şi universal admise. Comportamental, integritatea capacităţii psihice este superpozabilă absenţei manifestărilor clinice de boală. Din punct de vedere cognitiv se acceptă o capacitate psihică redusă sau limitată în cazul nedezvoltării cognitive medii şi grave din oligofrenii, nivelul dezvoltării cognitive reprezentat de obicei prin Q.I. constituind un criteriu orientativ, precum şi în situaţia deteriorărilor prin regresiune psihoorganică din diferitele afecţiuni psihice simptomatice datorate unor cauze organice (criteriul orientativ va fi în aceste situaţii gradul deteriorării determinat psihometric şi exprimat prin indici de deteriorare organică). Incapacitatea psihică va rezulta în toate tulburările care afectează nivelul de vigilitate a conştiinţei (toate tulburările de tip atât calitativ, cât şi cantitativ), afecţiunile psihotice care distorsionează perceperea şi interpretarea realităţii prin modalitatea halucinator-delirantă. Aici se includ şi situaţiile în care nivelul operaţional-logic al conştiinţei nu este dezvoltat, ca în ologofreniile deja amintite, cât şi în regresiunile de tip demenţial.

Practic, putem vorbi de existenţa capacităţii psihice la minorul de 14 ani, vârstă convenţional admisă pentru apariţia discernământului. Conform art. 99 c.p., în intervalul 14-16 ani existenţa discernământului va fi afirmată doar dacă ea se va constata prin expertiză, ceea ce înseamnă că existenţa capacităţii psihice (şi deci a discernământului) nu este postulată pentru acest interval de vârstă. Justificarea ştiinţifică a acestui articol de lege corespunde unei realităţi biologice fundamentale, aceea a variabilităţii fenomenelor lumii vii; stabilirea unor intervale convenţional admise ale domeniului medico-legal minoratului (14-18 ani) corespunde unei necesare individualizări a aprecierii medico-legale psihiatrice a capacităţii psihice şi discernământului virtual, existente şi între 14 şi 16 ani.

Înainte de a discuta pe scurt concepţia noastră asupra discernământului, considerăm necesară examinarea categoriilor juridice de vinovăţie, capacitatea de

exerciţiu şi capacitatea de răspundere prin prisma capacităţii psihice, precum şi precizarea noţiunii de infracţiune.

Condiţia medicală a responsabilităţii este integritatea capacităţii psihice, ceea ce conferă persoanei în stare de deplină capacitate psihică atât capacitatea de exerciţiu, cât şi capacitatea de răspundere.

Capacitatea de răspundere reprezintă, după cum se ştie, aptitudinea de a evalua corect semnificaţia sancţiunilor juridice corespunzătoare faptelor ilicite şi de a suporta urmările negative ale acestor sancţiuni.

Capacitatea psihică, virtualitate firească şi împlinire plenară a unei funcţionări psihologice şi sociale optime a individului ca *zoon politikon,* furnizează premisa teoretică a evaluării potenţialităţii adaptative a individului. *Numai o persoană cu capacitate psihică integră va putea percepe în mod adecvat câmpul social în care îşi desfăşoară existenţa şi îşi va putea reprezenta cu consecvenţă exigenţele societăţii în care trăieşte.*

Imputabilitatea unei fapte penale depinde de comiterea ei cu vinovăţie, iar condiţia existenţei vinovăţiei este capacitatea psihică.

Vinovăţia şi cele trei forme ale ei (infracţiunea, culpa, culpa depăşită)

Vinovăţia este, pe de altă parte, conform principiilor dreptului, *condiţia juridică a răspunderii* (adică a aptitudinii de a accepta, înţelege şi suporta consecinţele penale ale faptei ilicite). Constând în atitudinea psihică a făptuitorului în momentul săvârşirii faptei faţă de conţinutul şi consecinţele ei, *vinovăţia* presupune doi factori (*Dicţionarul juridic,* 1985):

- factorul intelectiv (cunoaşterea semnificaţiei sociale a faptei, a deosebirii binelui de rău);
- factorul volitiv (libertatea de deliberare a deciziei), factori a căror existenţă cumulativă este obligatorie pentru întrunirea vinovăţiei şi ca o condiţie a răspunderii juridice.

Vinovăţia se poate manifesta sub două forme: intenţia şi culpa.

Intenţia directă presupune capacitatea de a prevedea rezultatele faptei, acceptarea şi urmărirea lor; intenţia indirectă exclude urmărirea activă a rezultatului faptei, dar presupune prevederea şi acceptarea producerii acestuia.

Culpa poate consta în neglijenţă (absenţa de a prevedea rezultatul acţiunii, deşi subiectul trebuia să o facă) şi uşurinţă sau imprudenţă (subiectul prevede rezultatul acţiunii sale, dar nu îl acceptă, considerând - fără niciun temei – că el nu se va produce.

Am insistat asupra determinărilor *vinovăţie – responsabilitate* şi *vinovăţie – capacitatea de a răspunde,* întrucât, după cum observăm din definiţia vinovăţiei,

conţinutul ei este de natură psihică, după cum şi conţinutul capacităţii de a răspunde (distinct de cel al responsabilităţii) este tot de natură psihică.

În ceea ce priveşte *infracţiunea*, aceasta este fapta care prezintă pericol social, constând în încălcarea unei legi penale, în săvârşirea cu vinovăţie a unei abateri de la legea penală şi care este sancţionată de lege. *Pericolul social priveşte latura obiectivă* a infracţiunii şi rezidă în lezarea valorilor sociale fundamentale. Este argumentat în cadrul expertizei de conţinutul dosarului penal. A doua caracteristică a infracţiunii – *săvârşirea cu vinovăţie – priveşte aspectul subiectiv, psihic* al actului deviant şi presupune existenţa unui scop, mobil, precum şi a intenţiei, termen care în acceptarea juridică înseamnă prezenţa capacităţii de a prevedea urmările unei acţiuni ilicite şi consimţirea implicită de a le suporta. *Când intenţia este absentă, infracţiunea este din culpă, adică involuntară, dar păstrează caracterul de penalitate datorită faptului că infractorul trebuia şi putea să prevadă urmările nefaste ale acţiunii sale, dar a considerat lipsit de temei să o facă.*

O a treia formă de vinovăţie, pe lângă cea din infracţiune şi infracţiunea din culpă, este forma mixtă a vinovăţiei din intenţie depăşită *(praeterintenţia),* care reuneşte în cadrul laturii subiective a unei aceleiaşi infracţiuni atât intenţia, cât şi culpa. Infractorul săvârşeste o faptă *cu intenţie şi produce un rezultat mai grav sau în plus faţă de cel urmărit,* intenţia iniţială fiind depăşită (de exemplu, provocarea unui avort ilegal se soldează cu decesul gravidei).

Ne putem da seama că în aprecierea celei de-a doua caracteristici, subiective, a infracţiunii – săvârşirea faptei cu vinovăţie – intervine expertul, care cercetează condiţiile psihopatologice în care se află subiectul şi care i-au influenţat sau nu discernământul. Subiectul alienat psihic va fi lipsit de capacitatea de a avea un mobil profitabil, de a sesiza caracterul antisocial al acţiunii sale şi de a realiza consecinţele la care se expune.

Reiese deci cu suficientă claritate necesitatea şi valoarea operării cu noţiunea abstractă de capacitate psihică, necesară înţelegerii conţinutului noţiunilor juridice de responsabilitate – vinovăţie – capacitate de a răspunde şi capacitate de exerciţiu. Incapacitatea psihică (prin nedezvoltarea completă a personalităţii în cazul minorului, prin distorsiune psihotică şi modificare delirantă a personalităţii, nedezvoltare cognitivă gravă sau demenţiere) conduce implicit la iresponsabilitate, cu absenţa vinovăţiei, şi incapacitatea de exerciţiu şi de a răspunde penal, material, social.

Discernământul

Discernământul este aplicarea specifică a noţiunii generale de capacitate psihică în situaţia concretă a unei fapte, imputabile sau nu, care face obiectul expertizei. Cu alte cuvinte, *discernământul este capacitatea psihică raportată la un fapt medico-legal.*

Noţiune de tranziţie între limbajul psihiatric, clinico-nosologic şi cel juridic, *discernământul este considerat un rezultat al sintezei dintre personalitate şi conştiinţă, sinteză considerată doar pentru momentul comiterii unei acţiuni.*

Discernământul *reprezintă capacitatea unui individ de a delibera asupra acelei acţiuni sau inacţiuni, precum şi asupra consecinţelor ei şi de a-şi organiza motivat activitatea în vederea îndeplinirii acesteia.* Capacitatea de a avea discernământul unei fapte (acţiuni/inacţiuni) depinde de integritatea funcţiilor cognitive, controlul pulsional şi emoţional, echilibrul voliţional şi claritatea conştiinţei şi decurge din experienţa anterioară de viaţă şi internalizarea valorilor normative şi morale simbolice ale societăţii în care s-a dezvoltat individul. Prima consecinţă a asimilării acestei experienţe individuale de viaţă, care se conturează odată cu dimensiunea caracterială a personalităţii, este *capacitatea de a discrimina între bine şi rău.* În mod explicit, testul bine – rău a şi fost criteriul operaţional utilizat în primele expertize citate în literatură (de limbă engleză). Pentru Dragomirescu (1980) discernământul este *„o funcţie de sinteză care se reflectă în capacitatea subiectului de a concepe planul unei acţiuni, scopul şi rezultatul ei, ca şi ordinea de desfăşurare a acesteia, capacitate care depinde de structura personalităţii subiectului şi, mai ales, de structura conştiinţei acestuia în momentul faptei" (p. 237).*

Nuanţarea priorităţii structurării conştiinţei vrea să sugereze că, pentru momentul faptei, conştiinţa are întâietate faţă de personalitate (dimensiune longitudinală, permanentă a persoanei), pe când conştiinţa, fiind secvenţa transversală, de moment a integrării funcţiilor psihice (atenţie, vigilitate, memorie procedurală şi de lucru, integrarea lor cu *self*-ul) este mai supusă oscilaţiilor endogene provocate de stări acute (criză epileptică/criză hipoglicemică/*delirium* etc.) sau exogene (amnezie disociativă post-traumatică/comoţie cerebrală/stupor disociativ etc.). Personalitatea şi temperamentul pot vulnerabiliza modul de reacţie la solicitări exogene psihotraumatice şi pot determina destructurări mai rapide şi mai profunde ale conştiinţei, până la disociere (cu abolirea discernământului pentru secunde - minute) sau până la reacţii motorii explozive şi impulsive (ca în TP *borderline*), care ajung la raptusuri hetero-/auto-agresive sau reacţii comportamentale excitabil – impulsive (cu diminuarea discernământului prin scurt – circuitarea cenzurii comportamentale, dar fără destructurarea disociativă a conştiinţei).

În jurul noţiunii de discernământ se structurează, la noi în ţară, teoria şi practica experienţei medico-legale psihiatrice, ea fiind operaţională în cadrul larg al noţiunii de capacitate psihică pentru şi numai în domeniul prin excelenţă interdisciplinar al psihiatriei şi medicinii legale care este expertiza.

Aprecierea discernământului depinde de *organizarea motivată a faptei, de structura şi gradul de dezvoltare a personalităţii,* precum şi de structura şi integritatea conştiinţei în momentul comiterii faptei. În literatura românească dedicată discernământului se reţin următoarele niveluri succesive şi interdependente ale conştiinţei:

- conştiinţa elementară – care asigură nivelul de veghe, vigilenţă şi prezenţă spaţio-temporală (Eu-Tu, El; Aici, Acolo, Acum, Atunci);
- conştiinţa operaţional - logică, prin care procesele intelectuale şi de gândire au coerenţă şi reflectă obiectiv realitatea;
- conştiinţa axiologică, prin care optează şi realizează binele promovat de valorile şi criteriile general umane;
- conştiinţa etico-morală prin care subiectul este capabil să discearnă binele de rău conform normelor sociale curente.

În contextul concret al unei acţiuni, discernământul face posibilă înţelegerea, anticiparea şi desfăşurarea acesteia din toate perspectivele raţional posibile, ceea ce permite individului să prevină acele consecinţe care nu sunt concordante cu interesele şi motivaţia sa, cu sistemul său de valori sociale, etice, morale, religioase. Atunci când acţiunea apare în contradicţie cu acestea, fiind lipsită de motive aparent acceptabile, inteligibile este posibil ca ea să fie rezultatul unui comportament aberant, generat de o stare anormală, psihopatologică, care să conducă la destructurarea, prin mecanisme specifice, a primelor două niveluri de conştiinţă (elementară, operaţional-logică).

Discernământul include implicit conceptul normalităţii psihice, cuprinzând, ca şi în comentarea noţiunii de discernământ de către Scripcaru şi colab. (1979), funcţiile instrumentale, senzoriale, intelectuale (de analiză şi sinteză) indemne şi „experienţa anterioară de viaţă, capacitatea anticipării faptelor prin reprezentare şi gândire logică, înţelegerea esenţei etice a relaţiilor sociale, afectivitate şi voinţă, precum şi aspiraţie spre nivelurile culturale superioare ce cresc alternativele alegerilor umane". Discernământul se structurează astfel ca virtualitatea adaptativă a persoanei mature şi normale, aflată în ipostaza de a rezolva socialmente acceptabil o situaţie conflictuală, ceea ce presupune o corectă şi obiectivă reflectare a realităţii, dar şi opţiune valorică, axiologică (Predescu şi colab., 1975).

Subiectul aflat într-o astfel de ipostază va trebui, pe baza experienţei anterioare de viaţă, să fie capabil de a-şi prezenta conţinutul şi consecinţele faptei sale, care vor rezulta din opţiunea între cel puţin două posibilităţi de rezolvare a situaţiei conflictuale respective (T. Bogdan, 1973). Această opţiune se va identifica cu opţiunea valorică de discriminare a binelui de rău, legitimului de ilegitim, acceptabilului de reprobabil, umanului de inuman decurgând dintr-o veritabilă „analiză a trăirii sentimentului de responsabilitate" *(ibid.)*.

Aprecierea discernământului *se materializează în expertiză prin exprimarea prezenţei sau abolirii lui, ceea ce atrage păstrarea sau pierderea responsabilităţii juridice.*

Dată fiind însă existenţa prevederilor legale în legătură cu *individualizarea pedepsei,* precum şi datorită faptului că majoritatea cazurilor expertizate se înscriu în sfera largă a patologiei psihice marginale, în care se constată doar o reducere a capacităţii psihice, se acceptă formularea în expertiză şi a *discernământului scăzut, sau mult scăzut, ca trepte intermediare pe continuumul dintre extremele prezenţei şi*

abolirii lui. Astfel, art. 72 c.p. stipulează că la stabilirea şi aplicarea pedepsei se ţine seama, printre altele, de persoana infractorului şi de împrejurările care atenuează sau agravează răspunderea penală. Pe de altă parte, aşa cum am spus, un număr de expertizaţi se înscriu în variatele stări psihopatologice ale marginalităţii patologiei psihice: o enumerare incompletă cuprinde în primul rând dezvoltările psihopatice (disarmonice) ale personalităţii, tulburările organice ale personalităţii (de dezvoltare şi de regresiune), tulburările anxioase (denumite, în literatura anterioară ediţiei a III-a DSM din 1980, „dezvoltări nevrotice de personalitate" sau „dezvoltări patologice psihogene ale personalităţii", debilităţile mentale uşoare şi intelectele de limită). În majoritatea acestor situaţii, în pofida existenţei capacităţii psihice integre sau parţial reduse, subiectul acţionează fără posibilitatea controlului cognitiv, voliţional, axiologic şi etico-moral, ceea ce necesită acceptarea şi utilizarea gradării intermediare a diminuării discernământului în momentul comiterii faptei.

ASPECTE METODOLOGICE ALE EXPERTIZEI MEDICO-LEGALE PSIHIATRICE

Modalitatea de realizare în practică a scopului psihiatriei judiciare este expertiza medico-legală psihiatrică. Acesta se structurează după trei tipuri de criterii orientative metodologice (Dragomirescu, 1980), criterii care circumscriu modul de apreciere a discernământului:

- criterii antropologice (care urmăresc descoperirea condiţiilor biologice şi psihopatologice în care s-a desfăşurat actul antisocial prin utilizarea metodei anamnestice, clinice, paraclinice, psihologice);
- criterii criminologice (care evidenţiază eventualul proces cauzal al actului antisocial pe baza relaţiei autor – instrument – victimă şi locul infracţiunii);
- criterii sociologice (studiază influenţa condiţiilor sociale negative în declanşarea actului antisocial şi apreciază posibilităţile de reinserţie socio-familială a infractorului).

Toate aceste trei categorii de criterii trebuie să poată fi coroborate în decursul desfăşurării expertizei în vederea susţinerii şi obiectivării determinismului (cauzalităţii) actului antisocial prin anumite condiţii bio-psiho-patologice şi sociale, determinism care constituie problema fundamentală a expertizei şi ne ajută la evaluarea discernământului.

La Conferinţa de Psihiatrie şi Medicină Legală (Predeal, oct. 1987) s-a convenit că expertiza medico-legală psihiatrică nu se rezumă la un diagnostic, fie el şi complex, care să caracterizeze static un fenomen psihopatologic cu consecinţe medico-legale. În cazul comportamentelor deviante, expertul este chemat să găsească

argumente ştiinţifice de natură medicală, menite să ofere justiţiei o interpretare dinamică a unui proces complex factual-cauzal, să stabilească legătura reală care există între cauză şi efect, prin metode de reconstituire a cauzei, pornind de la analiza minuţioasă a efectului. Necesitatea imperioasă de transpunere a determinismului fenomenelor bio-psihologice şi medicale pe plan socio-juridic îi conferă psihiatriei judiciare un statut filozofic epistemic mult mai pregnant decât altor specialităţi biologice, în general, şi medicului, în special.

În raportul general al Conferinţei se arată că „în criteriologia medico-legală, pentru realizarea rolului de mediator metodologic specific se recomandă, ca fiind indispensabile, noţiuni sau concepte universal-valabile şi totodată de semnificaţie recunoscută ca valoare epistemologică pentru principalele instituţii judiciare şi, în primul rând, pentru responsabilitate. Noţiunile amintite, capacitatea psihică şi discernământul – făcând parte din această categorie – nu pot fi înlăturate, ci dimpotrivă, trebuie mai bine precizate, diversificate şi mai ales corect interpretate" (Predescu, Terbancea, Dragomirescu, Prelipceanu, 1987).

Aprecierea discernământului, criteriul medical al responsabilităţii, constituie principalul obiectiv al expertizei, aceasta constituind noţiunea centrală de care depind celelalte aprecieri ale experţilor ce constituie răspunsuri ştiinţific argumentate la întrebările (obiectivele) formulate de solicitantul expertizei.

În general, *obiectivele expertizei medico-legale psihiatrice* sunt următoarele: stabilirea existenţei la infractor a unei eventuale afecţiuni psihice; dacă aceasta există, stabilirea eventualei relaţii cauzale a acesteia cu fapta; – stabilirea discernământului făptuitorului în raport cu fapta; precizarea, în baza documentaţiei existente în dosarul penal şi a examinării directe, a eventualilor factori favorizanţi pentru trecerea la act (ingestia de alcool înainte de comiterea faptei, acţiunea în cadrul grupului deviant, factori bio-constituţionali obiectivabili anamnestic, clinic sau paraclinic, aspecte victimologice etc.); – indicarea măsurilor medicale de siguranţă adecvate.

Aprecierea discernământului este condiţionată de *caracterul de organizare motivată a faptei, de structura şi gradul de dezvoltare a personalităţii, precum şi de structura conştiinţei în momentul comiterii faptei.* Fiecare dintre aceste categorii de fenomene se reflectă în celelalte şi se condiţionează reciproc şi toate constituie un sistem de circumscriere a ceea ce este particular fiecărui caz în parte.

Elementele constitutive ale actului infracţional (conţinut, mobil, mod de realizare, comportament înainte şi după faptă, circumstanţele în care s-a produs fapta etc.), *structura şi nivelul personalităţii* (matură, disarmonică, nedezvoltată, deteriorată, demenţiată, psihotică, nevrotică), al conştiinţei (cu cele patru trepte: elementară, operaţional-logică, axiologică, etico-morală), *boala psihică subiacentă* şi *momentul ei evolutiv* se structurează pe parcursul desfăşurării expertizei în ceea ce am putea numi un „diagnostic psihiatrico-juridic", operaţional în condiţiile specifice obiectivelor expertizei respective. Acest „diagnostic" reprezintă de fapt raportul dintre diagnosticul nosologic multiaxial al stării din momentul comiterii faptei şi al celei

prezente (din momentul expertizării), nuanţate în celelalte date referitoare la circumstanţele predispozante, favorizante sau declanşante, care pot fi de natură biologică, psihologică sau socială şi care sunt limitate în timp, dar pot avea o importanţă considerabilă în determinarea actului. Obiectivate pe baza criteriilor amintite (bio-psihologice, sau antropologice, criminologice şi sociologice) prin metode diverse, de la cea clinică la cea criminalistică, aceste date conferă o semnificaţie mult mai bogată concluziilor expertizei decât un diagnostic psihiatric sec enunţat şi pot constitui argumente pentru aprecierea individualizată a discernământului şi deci a responsabilităţii.

Expertiza furnizează instanţei – prin aprecierea discernământului ca nivel de conştiinţă – doar elementul medical necesar aprecierii responsabilităţii, noţiune extrem de complexă, care comportă şi elemente filozofice, psihologice, juridice, sociologice. Responsabilitatea penală este condiţionată de păstrarea discernământului în momentul comiterii faptei. Acesta, la rândul său, este condiţionat de caracterul inteligibil al faptei şi de nivelul conştiinţei subiectului, conştiinţă care, la rândul ei, e determinată de particularităţile personalităţii care îi stă la bază. Nu există însă o relaţie de proporţionalitate directă între inteligibilitatea faptei şi discernământ, stări pasionale inteligibile putând duce la modificarea discernământului (de exemplu, omorul pasional).

Fapta unui bolnav psihotic este neinteligibilă, dar numai acest caracter al faptei şi diagnosticul entităţii psihiatrice nu vor fi suficiente pentru stabilirea discernământului. Pe de altă parte, traducerea simplificată a personalităţii prin categoria de discernământ (păstrat, scăzut, mult scăzut, abolit) este „formală, arbitrară, insuficientă şi nici nu corespunde realităţii" (Predescu şi colab., 1975).

Ca şi conştiinţa, discernământul se poate situa pe o scală cu un număr infinit de trepte, cuprinse între cele două extreme, abolirea şi integritatea. Dincolo de obligaţia, nu totdeauna uşoară, impusă psihiatrului aflat în ipostaza de expert, de a opta tranşant între normal şi patologic atunci când afirmă integritatea discernământului, dificultatea stabilirii acestuia rămâne o problemă permanentă. Nu se pot stabili reguli şi corespondenţe standardizate între diagnosticul nosologic, chiar multiaxial, şi gradul afectării discernământului, aşa cum vom vedea când ne vom referi la criteriologia psihopatologică a discernământului.

MĂSURILE MEDICALE DE SIGURANŢĂ

Odată cu formularea concluziilor în legătură cu discernământul, expertiza specifică şi măsurile de siguranţă cu caracter medical care se vor aplica expertizatului, în situaţia în care acesta – datorită bolii – nu poate executa pedeapsa nefiind responsabil din punct de vedere juridic, dar trebuie tratat în condiţii de supraveghere

pentru a-i vindeca sau ameliora starea psihică şi a preîntâmpina eventualele recidive cu caracter antisocial. Aceste măsuri au aşadar, în primul rând, un caracter curativ, dublat însă de condiţiile speciale de supraveghere în care tratamentul trebuie să se desfăşoare, dat fiind riscul iterării comportamentului antisocial deja manifestat de cel în cauză. Măsurile medicale de siguranţă (art. 113 şi art 114 c.p., în cazul adultului, art. 105 c.p., în cazul minorului) reprezintă măsuri pe care legiuitorul le stabileşte în concordanţă cu principiul exonerării de pedeapsa penală (coercitivă, punitivă) a individului a cărui faptă este neimputabilă (principiu stipulat de art. 48 c.p.), dar şi cu principiile medicale adecvate (de tratare a adultului, de tratare, educare şi instruire profesională, în cazul minorului).

Articolul 113 c.p. menţionează ca „făptuitorul... poate fi obligat să se prezinte în mod regulat la tratament medical până la însănătoşire. Când persoana faţă de care s-a luat această măsură nu se prezintă regulat la tratament medical, se poate dispune internarea medicală. Dacă persoana obligată la tratament este condamnată la pedeapsa cu închisoarea, tratamentul se efectuează în timpul executării pedepsei. Măsura obligării la tratament medical poate fi luată în mod provizoriu şi în cursul urmăririi penale sau al judecăţii". Art. 114 c.p.: „Când făptuitorul este bolnav mintal sau toxicoman şi se află într-o stare care prezintă pericol pentru societate, se poate lua măsura internării într-un institut medical de specialitate până la însănătoşire. Această măsură poate fi luată în mod provizoriu în cursul urmăririi penale sau al judecăţii". Când boala apare după săvârşirea infracţiunii, urmărirea penală şi judecarea cauzei se suspendă până la eventuala însănătoşire a infractorului (art. 239 c.p.p.). O măsură de prevenire şi siguranţă care vizează bolnavii care nu au comis acte antisociale, dar au potenţial auto- sau heteroagresiv, este Decretul nr. 313/1980 al Consiliului de Stat. Acest decret are caracter prepenal, întrucât creează cadrul legal pentru internarea obligatorie a bolnavilor cu potenţial de periculozitate, prin comportamentul lor turbulent, agresiv, revendicativ. Aceştia vor fi internaţi la propunerea medicului din teritoriu, pe baza înştiinţării scrise a familiei, vecinilor sau a „oricărei persoane care are cunoştinţă de un asemenea caz", în spitalul de psihiatrie teritorial şi, în termen de 24 de ore, va fi văzut de o comisie alcătuită din trei psihiatri, care vor decide sau nu instituirea spitalizării obligatorii sau continuarea tratamentului în ambulator. În termen de cel mult două luni sau „ori de câte ori e nevoie" comisia va revedea cazul şi va decide eventual modificarea sau încetarea tratamentului obligatoriu, prin internare sau cu continuarea sa în ambulator prin dispensarizarea la Laboratorul de Sănătate Mintală teritorial. Hotărârea comisiei poate fi contestată de cel în cauză, de membrii majori ai familiei sale, părinţi, tutore sau autoritatea tutelară dacă bolnavul este minor, procuratura locală sau orice altă persoană. Judecarea contestaţiei este de competenţa judecătoriei locale şi se face de urgenţă, în conformitate cu dispoziţiile Codului de procedură civilă. Art. 28 al Decretului nr. 313/1980 specifică răspunderea materială, civilă, disciplinară sau penală, după caz, a celor care au instituit sau menţinut tratamentul medical obligatoriu al unui bolnav psihic periculos, fără respectarea acestui decret. Legalitatea aplicării este verificată peri-

odic, din oficiu, de către procuratura teritorială pe a cărei rază se află spitalul în care funcţionează comisia de decrete şi în care se efectuează internările (art. 23).

ASPECTE PROCEDURALE ALE EXPERTIZEI MEDICO-LEGALE PSIHIATRICE

Situaţiile în care expertiza este necesară sunt precizate de art.117 c.p.p.: omorul deosebit de grav şi ori de câte ori organul de anchetă, de urmărire penală sau instanţa de judecată are îndoieli asupra stării psihice a învinuitului. În afară de aceste situaţii obligatorii, expertiza stabileşte necesitatea restrângerii sau suspendării exercitării unor drepturi civile: interdicţia, capacitatea testimonială privind bunurile transmisibile, capacitatea de gestiune a avutului socialist, capacitatea de a îngriji minori, conduce auto, permisul de portarmă etc. Un bolnav psihic care a comis un act antisocial, poate fi expertizat succesiv la nivelul a trei eşaloane, atunci când, dintr-un motiv sau altul, una din părţile angajate în proces nu este satisfăcută de condiţiile în care a fost efectuată expertiza (nerespectarea condiţiilor prevăzute de lege privind internarea expertizatului sau neobiectivarea paraclinică a diagnosticului, lipsa concordanţei între diagnostic şi concluzii etc.). Conform Codului de Procedură Penală, prima expertiză se efectuează la Laboratorul de Medicină Legală al judeţului respectiv, într-o comisie alcătuită din trei membri: un medic legist şi doi psihiatri. Noua expertiză se efectuează la Institutul Naţional de Medicină Legală „Mina Minovici" din Bucureşti, într-o comisie cu aceeaşi compoziţie, experţi cu o înaltă calificare profesională şi cu îndelungată experienţă clinică şi medico-legală. Comisia superioară de avizare validează, când este necesar, concluziile primei sau noii expertize.

Uneori beneficiarul expertizei poate reveni la aceeaşi comisie cu solicitarea unui supliment de expertiză, când concluziile nu-i sunt clare sau obiectivele nu au fost complete. Partea care solicită expertiza este obligată, conform art.121 c.p.p., să pună la dispoziţia expertului materialul dosarului de urmărire penală: „în cursul urmăririi penale cercetarea dosarului se face cu încuviinţarea organului de urmărire. Expertul poate să ceară lămuriri organului de urmărire penală sau instanţei de judecată cu privire la anumite fapte ori împrejurări ale cauzei". Raportul de expertiză cuprinde trei părţi: prima parte cuprinde un preambul, în care se arată cine cere expertiza, care este componenţa comisiei şi ce obiective urmăreşte solicitantul. În general, obiectivele se ordonează după următoarea schemă: dacă învinuitul suferă de vreo boală psihică, dacă aceasta există, care este ea şi dacă este de natură să afecteze discernământul; dacă între faptă, aşa cum reiese din dosarul penal, şi starea individului în momentul comiterii faptei există vreo legătură de cauzalitate. Apoi se expune în rezumat fapta şi comportamentul individului în timpul comiterii

acesteia, cât şi după aceea, aşa cum reiese din actele dosarului. Partea a doua cuprinde examenul psihic, psihologic, ancheta socială şi examenele paraclinice efectuate de comisie cu ocazia repetatelor examinări pe care le-a făcut, expertizatul fiind pe toată această perioadă internat într-o secţie de psihiatrie sau în secţia de psihiatrie a spitalului-penitenciar, precum şi un rezumat al foii de observaţie din cursul internării respective. Ultima parte a raportului de expertiză cuprinde diagnosticul complet al comisiei şi opiniile acesteia, exprimate cât mai clar şi concis, formulate ca răspunsuri la chestiunile cerute de solicitantul expertizei şi apoi propunerile de măsuri medicale de siguranţă, atunci când ele sunt necesare; aceste propuneri vor fi o consecinţă logică a modului în care experţii apreciază capacitatea de discernământ din momentul comiterii faptei, ca şi starea clinică prezentă a expertizatului.

Cu cât discuţia cazului şi concluziile sunt mai documentate şi mai nuanţate, cu atât raportul de expertiză este mai valoros pentru judecător sau anchetator, pe care îl poate ajuta să dozeze pedeapsa în funcţie de circumstanţe, chiar dacă expertiza nu face referire la responsabilitate.

În încheiere, amintim că expertiza trebuie să se desfăşoare întotdeauna într-o ambianţă neutră (în afara locului de detenţie) pentru a asigura un mediu netensionat care să faciliteze cooperarea şi sinceritatea din partea persoanei expertizate.

CRITERII PSIHOPATOLOGICE ALE EXPERTIZEI MEDICO-LEGALE PSIHIATRICE

Diversitatea situaţiilor clinice, ca şi implicaţiile lor medico-legale, necesită, pentru aprecierea corectă şi nuanţată a capacităţii de discernământ în momentul comiterii faptei, o sistematizare a acelor caracteristici psihopatologice de conştiinţă, personalitate sau stadiu evolutiv care îl pot de obicei influenţa în acel moment. Coordonate clinice specifice ale aprecierii discernământului rezultă din coroborarea criteriului intensităţii tulburărilor psihopatologice cu nivelul destructurării conştiinţei în momentul comiterii faptei şi, consecutiv, cu nivelul dezvoltării patologice sau destructurării personalităţii (înaintea apariţiei tulburării – personalitatea premorbidă, în timpul manifestării clinice – cât şi după eventuala ei remitere).

Astfel, afectarea parţială a nivelului elementar al conştiinţei (prin perturbarea orientării auto- şi allopsihice, cu păstrarea nivelului de vigilenţă) are loc în nedezvoltările cognitive profunde (oligofrenii grave), demenţe şi, mai rar, în destructurările grave, predominant calitative ale conştiinţei. În aceste situaţii, subiectul este în incapacitate psihică, discernământul fiind abolit.

Afectarea conştiinţei operaţional-logice apare în toate stările psihopatologice de intensitate psihotică: atât în acelea al căror nucleu psihopatologic este constituit

de destructurarea predominant calitativă a conştiinţei, de intensitate şi durată variabile (ca în sindroamele confuzionale de diferite etiologii, unele stări toxice medicamentoase, beţia complicată, stările crepusculare epileptice, disociaţiile isterice din psihozele isterice, reacţiile acute de şoc – alte tulburări disociative –), cât şi în schizofreniile paranoide, episoadele psihotice, psihozele simptomatice, în care perceperea şi interpretarea realităţii sunt distorsionate prin modalitatea halucinator – delirantă.

În aceste situaţii critice expertizatul se află de asemenea în situaţie de incapacitate psihică, cu discernământ abolit în funcţie de fapta comisă, dată fiind că prin alterarea profundă sau suspendarea integrării perceperii realităţii, reflectării ei obiective, coerente şi operării logice ideative, orice posibilitate adaptativă şi acţională la mediu este exclusă. În psihozele delirant-halucinatorii, dat fiind că tulburarea nu afectează atât de profund şi în totalitate procesele intelectuale, perceptuale şi de gândire, subiectul mai poate păstra totuşi uneori, în afara sectorului de realitate invadat de productivitatea delirant-halucinatorie, o relativă relaţionare adecvată la mediul extern, dar limitată la aspectele neafectate de tematica delirantă. În mod evident şi conform regulii după care nivelurile conştiinţei superioare celui în principal destructurat de nucleul psihopatologic al tulburării sunt consecutiv afectate, în toate situaţiile clinice enumerate, subiectul nu mai are aparatul cognitiv, logic, pe care se edifică în primul rând capacitatea anticipatorie, perturbându-se concomitent opţiunea axiologică şi etico-morală.

Vom menţiona unele aspecte particulare în modul de apreciere a capacităţii de discernământ în diferite tulburări psihiatrice.

Tulburările de personalitate (psihopatiile) ocupă primul loc după prevalenţa conflictualităţii şi a actelor antisociale, cât şi după cea a diversităţii tipologiei infracţionale. Tulburările de personalitate (TP) constituie cel mai frecvent grup de tulburări psihiatrice în mediul penitenciar, indiferent dacă sunt diagnosticate sau nu, TPA fiind majoritară. Se estimează, după diferiţi autori, că 60-75% din populaţia penitenciară este formată din indivizi diagnosticaţi sau diagnosticabili cu această formă de TP. Ceea ce caracterizează delictualitatea „psihopatului" este decalajul dintre capacitatea cognitivă şi imaturitatea afectivă şi voliţională, datorită căreia el are posibilităţi scăzute de control voliţional şi de transpunere în conduită a principiilor etico - morale pe care le cunoaşte, dar le ignoră de cele mai multe ori, în favoarea dorinţei imediate, nestăvilite şi uneori impulsive de satisfacere a propriilor plăceri. Hedonismul egofilic şi indiferenţa mai mult sau mai puţin manifestă faţă de ierarhia valorică a celorlalţi constituie una din contradicţiile care stau la baza socializării defectuoase a psihopatului, sursă posibilă a delictualităţii lui. O altă posibilitate rezidă în permanenta confruntare a motivelor care, desfăşurată pe fondul unei incapacităţi de autocontrol al impulsurilor, favorizează actele comportamentale cu beneficiu rapid, imediat, cu neglijarea eventualelor consecinţe negative asupra celor din jur sau asupra societăţii, consecinţe pe care subiectul le cunoaşte, dar nu reuşeşte în suficientă măsură să le moduleze voliţional şi adesea, prin exteriorizare comporta-

mentală explozivă sau impulsivă, apreciază insuficient abaterea propriului comportament de la normele sociale curente.

Personalitatea „psihopatului" poate fi descrisă ca inegală, din punctul de vedere al armonizării şi maturizării diferitelor funcţii psihice. Chiar dacă astăzi TP sunt abordate dimensional sau categorial, descrierile clasice, din anii '40-'50 ai secolului trecut, au meritul de a oferi un model sugestiv pentru înţelegerea mecanismelor psihopatologice şi cauzalităţii delictuale în cazul acestor tulburări. Diferiţi astfel de autori clasici insistă asupra diverselor aspecte de manifestare a acestei inegalităţi comportamentale: acestea sunt reductibile la un set de comportamente, sugerând imaturitatea emoţională (Revitch), sunt egocentrice, impulsive, inconstante, ignorând principiul realităţii şi urmărind satisfacerea rapidă a instinctelor (Thorne), traduc incapacitatea pentru jocul de roluri şi pentru evaluarea importanţei sociale a consecinţelor acţiunilor proprii. Cleckley descrie aceste personalităţi prin persistenţa motivelor, inadecvată motivare a comportamentelor antisociale, ignorarea consecinţelor propriilor acţiuni, chiar a celor banale, inexplicabila incapacitate de a discerne între adevăr şi neadevăr, incapacitatea de a suporta critica, de a învăţa din propria experienţă şi de iubi, absenţa *insight*-ului, persistenţa, de-a lungul vieţii, a unor modele ale conduitei auto-distructive, raritatea suicidului, în pofida deselor ameninţări demonstrative de a-l întreprinde, dezvoltare intelectuală bună. Comportamentul delictual care rezultă poate fi caracterizat prin potenţialul infracţional crescut, tipologie infracţională diversă, cu acţiuni spontane, nedeliberate, cu agresivitate, de obicei potenţată de alcool sau de alte substanţe, rol inductiv antisocial prin agregare în grupuri delictogene, tendinţe la bravare şi simulare, potenţial malign al activităţii antisociale prin tendinţa la reiterare (recidive infracţionale). Aceste mecanisme psihopatologice sunt valabile în special pentru tulburările de personalitate de *cluster* B (TPA, TPB, TPH, TPN) şi în formule individualizate de la caz la caz. Cel mai frecvent ajung la expertiză aceste tipuri, în variante caracterizabile clinic ca excitabile, explozive (TPA, TPH, TPN), respectiv impulsive şi instabile (TPB). *Cluster*-ul A poate fi, de asemenea, reprezentat (TPP, TPS, TPSZ), mult mai rar celelalte tipuri, de *cluster* C (TPE, TPD, TPOC, aparţinând, ca atare şi tipologiei schneideriene şi catalogate ca „psihopatii astenice", „psihastenice", „închişii în sine patologic", „timopatiile depresive"). TP nespecificată (polimorfă/mixtă), cel mai frecvent diagnosticată în practica clinică, se poate întâlni în expertiză în variate ipostaze comportamentale.

Comportamentul infracţional în cazul TP se caracterizează printr-un mare polimorfism, putând include practic orice tip de infracţiune, de orice gravitate antisocială şi orice complexitate delictuală. Alteori, în geneza actului infracţional este implicat alcoolul ca factor favorizant întâmplător sau habitual. Vârsta maximă de comitere a actelor infracţionale care conduc la prima condamnare este, pentru ţările de tip vest–european, 18-20 de ani la „psihopaţii" de sex masculine şi circa 15 ani la femei (Coid, 2003). Riscul de a deveni clienţii mediului penitenciar scade semnificativ cu vârsta, pentru a deveni cu totul accidental la vârsta a treia.

Din cauza potenţialului antisocial al „psihopatiei", s-a individualizat, de-a lungul timpului, tipul caracterizat, în principal, de antisocialitate: „sociopatia" (Partridge, 1930), „anetopatia" (Karpman, 1941), personalitatea antisocială (DSM-III, DSM IV TR). Cu excepţia decompensărilor psihotice tranzitorii, discernământul „psihopaţilor" delincvenţi nu poate fi considerat abolit, ci doar – în unele cazuri, în funcţie de contextul situaţional – diminuat (scăzut).

Deviaţiile sexuale apar întotdeauna pe fondul disarmonic al personalităţii, din TP, sau ca simptom secundar, în cazul altor boli psihice (psihoze majore, oligofrenii, demenţe).

Tulburările de personalitate cu substrat organic obiectivabil trebuie diferenţiate de „sindromul subiectiv comun" (sindromul cerebrastenic) posttraumatic, care poate constitui punctul de plecare al *sinistrozei*, ale cărei implicaţii medico-legale se pot clarifica numai după expertizarea interdisciplinară a capacităţii restante de muncă.

Consecinţele medico-legale ale *stărilor post-traumatice cerebrale* implică două probleme: expertizarea comportamentului delictual (generat de impulsivitatea, dezinhibiţia, pierderea controlului comportamental secundare afectării orbito-frontale, care determină acţiuni cu discernământ diminuat, chiar abolit, în funcţie de gravitatea dovedită a leziunii neurologice) şi evaluarea interdisciplinară a capacităţii restante de muncă (necesară recuperării profesionale a acestor bolnavi sau stabilirii în instanţă a prejudiciului datorat traumatismului). Lishman (1978) enumeră trei obiective principale care interesează expertizarea acestor cazuri: stabilirea naturii şi gravităţii afectării cerebrale post-traumatice; durata şi prognosticul acestei afectări, calitatea modificării vieţii pacientului; relaţia cauzală dintre traumatism şi afectarea cerebrală (neurologică, psihică) îndeosebi în cazul solicitării expertizei medico-legale în vederea evaluării capacităţii de muncă restante, dar şi în cazul expertizei penale, care cercetează cauzalitatea dintre afectarea capacităţii psihice, prin suferinţa psihică generată de traumatism şi faptă. Examinarea completă, clinică şi paraclinică, neurologică şi psihiatrică, psihologică şi sociologică, va elucida condiţia clinică din momentul impactului traumatizant cranio-cerebral, amploarea tulburării consecutive a conştiinţei, atenţiei şi memoriei imediat după traumatism (dacă este posibil), sindroamele clinice care s-au succedat eventual până în momentul expertizării. Nu trebuie exclusă existenţa unei tulburări pihice în absenţa celei neurologice, lezionale, dihotomia organic-funcţional fiind artificială în acest context întrucât afectarea funcţiilor cognitive, însoţite de oscilaţii timice consecutive, pierderea, mai mult sau mai puţin marcată, a adaptabilităţii comportamentale, pot genera şi întreţine tablouri clinice ale tulburării de personalitate, cu sechele de tip emoţional şi relaţional, chiar în absenţa unui substrat lezional obiectivabil cu mijloacele uzuale de explorare paraclinică (Leger, Dumond, 1984). Tablourile cel mai frecvent întâlnite tulburările organice de personalitate, sindromul amnestic Korsakov, pseudo-demenţa, demenţa post-traumatică, crizele epileptice simptomatice. Afirmarea unei epilepsii post-traumatice trebuie judicios fundamentată anamnestic, clinic, paraclinic, date fiind consecinţele de ordin profesional ale acestui diagnostic. Coincidenţa clinică a aurei şi

crizei cu zona cerebrală afectată de traumatism este un argument peremptoriu pentru confirmarea etiologiei post-traumatice a acestei epilepsii, chiar dacă expertizatul era un epileptic cunoscut şi înaintea traumatismului (Lishman, op.cit., p. 252). Iritabilitatea, impulsivitatea, dezinteresul etic, moral, detaşarea afectivă şi socială, dezinhibiţia pulsională şi verbală din leziunile frontale (uneori cu tentă moriatică), cverulenţa, revendicativitatea, egocentrismul sunt particularităţi întâlnite, în totalitate sau parţial în sindroamele psihice post-traumatice, chiar dacă personalitatea premorbidă poate fi caracterizată, anamnestic, ca fiind disarmonică. De altfel, investigarea personalităţii premorbide joacă un rol important în evaluarea dezechilibrului post-traumatic de personalitate: un individ cu leziuni cerebrale preexistente (vasculare, involutive, epilepsie) sau cu o structură dizarmonică sau anxioasă („caracterial nevrotică") a personalităţii va dezvolta simptome mai grave, atît în sens „psiho- organic", cât şi în sensul simptomatologiei subiective, de tip revendicativ sau chiar de supra-/metasimulare. Acestea din urmă nu sunt rar întâlnite în patologia post-traumatică şi pot îmbrăca forma „nevrozei de rentă", varietate clinică a „nevrozelor post-traumatice" (Evrard, 1954). Trebuie să fie deosebită de „isteria post-traumatică", manifestată prin sindroame conversive (cu tulburări motorii de coordonare, echilibru, paralizii, senzitive, neuro-vegetative-spasme digestive, respiratorii). „Sinistroza" (Brissaud, 1908) este o eventualitate clinică manifestată prin atitudine revendicativă, supra-, metasimulare, de refuz a recunoaşterii vindecării, care poate fi chiar delirantă (paranoică). Expertul va tranşa net cu expertizatul abordarea obiectiv-explicită a problematicii, îl va asigura de inocuitatea stării sale şi de nevoia de a renunţa la această abordare şi va regla rapid conflictul medicol-legal în care se află acesta (Ey, Bernard, Brisset, 1979). În general, expertul va fi rezervat în toate aceste conflicte de tip revendicativ de natură post-traumatică, se va abţine de la consideraţii asupra capacităţii actuale de muncă, sau a duratei invalidităţii, sarcină care revine, exclusiv, expertizei de profil (Michaux, 1965).

În tulburările organice de personalitate (denumite înaintea erei DSM stări „psihopatoide lezionale şi de regresiune"), discernământul este scăzut prin substratul psiho-organic constant al tulburării (care se poate însoţi de tulburări cognitive sau de control al impulsivităţii), în timp ce în tulburările similare „fără substrat lezional evidenţiabil" (este vorba despre perioadele inter-fazice din tulburarea bipolară sau de perioadele de după episodul acut din schizofrenie), afectarea discernământului va fi apreciată în contextul cauzalităţii faptei. O altă categorie de „stări psihopatoide" o constituie „stările psihopatiforme post-procesuale" (stările cu „defect nespecific", după Huber), cât şi stările interfazice cu aspect comportamental din bolile afective uni- şi bipolară.

Persoanele cu TP histrionică (TPH) pot avea probleme medico-legale datorită teatralismului zgomotos, demonstrativităţii, supra-aprecierii calităţilor propriei persoane, căutării cu abilitate a unor beneficii secundare, chiar cu preţul recurgerii la suprasimulare, metasimulare sau simularea altei tulburări mai grave şi al manipulării anturajului. Variaţii cu mare potenţial litigios constituie sindromul Münchausen, care

poate duce la repetate intervenţii chirurgicale inutile, sau *pseudologia fantastică* Bimbaum şi *mitomania*, care pot ridica problema credibilităţii subiectului în ipostaza de martor. Discernământul, în aceste situaţii, trebuie stabilit numai în contextul legăturii cauzale dintre tabloul psihopatologic şi faptă.

În cazul *tulburărilor anxioase* expertizarea medico-legală psihiatrică este rareori necesară. Ca excepţii posibile, dar extrem de rare, ar putea fi menţionate unele cazuri de TOC în care actul infracţional ar fi consecinţa unor fenomene compulsive trăite intrasubiectiv cu mare intensitate, până la exteriorizarea în act. O altă situaţie clinică ar putea fi întâlnită în *atacul de panică* din cadrul tulburării de panică în cursul căruia bolnavul, aflat în plin atac anxios, ar putea avea un comportament cu repercusiuni medico-legale. În aceste circumstanţe clinice, numai analiza minuţioasă a fenomenologiei clinice poate conduce la aprecierea corectă, individualizată a discernământului.

Psihozele disociative isterice (sindromul Ganser, pseudodemenţa isterică, puerilismul şi stuporul isteric) se întâlnesc ca reacţii la situaţii de stres major – de regulă anchetă şi detenţie. Discernământul faptei nu poate fi stabilit decât după remiterea simptomatologiei isterice reactive supraadăugate.

În cadrul celorlalte reacţii de intensitate psihotică, prezintă interes, prin abolirea discernământului, *reacţiile acute şi subacute de şoc* („afectul patologic", „fuga patologică", „stuporul reactiv", „reacţiile anxioase" şi „reacţiile depresive psihotice" cu sau fără agitaţie psihomotorie), care pot avea uneori implicaţii medico-legale. În terminologia actuală aceste tulburări sunt incluse în categoria *tulburărilor disociative* astfel:

- *fuga disociativă,* anterior denumită fuga psihogenă/fuga patologică;
- *amnezia disociativă* (amnezia psihogenă);
- *stuporul disociativ* (stupor reactiv);
- *tulburări de transă şi posesiune* (ICD 10), manifestate clinic ca reacţii anxioase/stuporoase/psihotice/stări de derealizare reactivă enumerate în paragraful anterior; printre aceste tulburări sunt incluse, conform DSM IV – TR, sindroamele disociative transculturale descrise în Asia (amok, latah, posesiuni);
- *tulburarea disociativă de identitate,* anterior tulburarea de personalitate multiplă (în fapt, diagnosticul nu a fost utilizat la noi, decât, probabil, cu totul ocazional);
- *tulburări disociative motorii* (ICD 10)/echivalente stărilor stuporoase reactive, cu mecanism psihologic de tip conversiv;
- *convulsii disociative, anestezie disociativă* (ICD 10)/echivalente reacţiilor isterice („funcţionale") cu stigmate neurologice din vechile terminologii, dar şi o parte din tulburările conversive din taxonomiile actuale (DSM IV);
- *tulburări disociative mixte* (ICD 10) sau *tulburarea disociativă nespecificată* (DSM IV TR), ca un cod rezidual în fiecare din cele două clasificări, care includ derealizarea fără depersonalizare, sindromul Ganser sau pierderi de

conştiinţă, stupor, neatribuibile unei condiţii medicale. Alte câteva categorii sunt incluse încrucişat aici, din ICD 10 vs DSM IV, dar enumerarea noastră le-a inclus, practic pe toate.

Schizofrenia paranoidă, în perioada acută, poate determina comiterea unor acte extrem de grave, rareori chiar omoruri deosebit de grave (cu leziuni multiple cauzatoare de moarte), fără mobil sau cu mobil absurd, motivat delirant, sau reprezentând un comportament halucinator (halucinaţii imperative, injurioase), victima fiind întâmplătoare. Această categorie nosologică furnizează (ca şi epilepsia) una din reacţiile medico-legale ce trebuie să fie bine cunoscută de psihiatru: *omorul patologic.* Criteriile de apreciere a acestuia sunt: gravitatea actului, modul de executare (fără precauţie), motivaţia (absentă, delirantă, halucinatorie), atitudinea prealabilă (eventuală disimulare la schizofren sau absenţa oricărui semn premonitor la epileptic), atitudinea faţă de faptă (disimulare, absenţa remuşcării etc.), rolul victimei (din anturajul imediat sau întâmplătoare). Ţinta comportamentelor violente, cu potenţial medico-legal o constituie, de cele mai multe ori, propria familie a persoanei cu schizofrenie (Steadman, 1998), fapt important pentru predicţia agresivităţii acestor pacienţi şi pentru profilaxia unor consecinţe dramatice. Acelaşi autor constată că delictualitatea persoanelor cu schizofrenie este însă mai mică decât a celor cu TP. Un procent de 5-11% dintre bărbaţii care au comis omor au avut, într-un studiu, un diagnostic anterior de schizofrenie (Soyka, 2 000). Alt studiu găseşte, la bărbaţii cu schizofrenie, un risc de 5-18 ori mai mare de a comite omor decât cei din populaţia generală. Acest potenţial de hetero-agresivitate majoră se poate explica, probabil, prin severitatea patologiei psihotice, cu neinteligibilitatea gândirii şi acţiunilor consecutive ei, prin comportamentul halucinator-delirant, inversiunea afectivă, alterarea defectuală a personalităţii sau personalitatea premorbidă, dar şi, în multe cazuri, prin lipsa complianţei şi aderenţei la tratament, sau asocierea consumului de substanţe. De fapt lucrurile par mult mai complicate de vreme ce un studiu prospectiv de *follow-up* a constatat că delirul paranoid nu a fost predictiv pentru riscul de recurenţă a violenţei la schizofreni (Monahan, 2001), ceea ce contrazice opinia curentă că tipul şi conţinutul delirant determină semnificativ riscul violenţei exteriorizate de pacienţii cu schizofrenie. Datele ECA *(Epidemiologic Catchment Area study)* din SUA arată că persoanele cu schizofrenie au avut delictualitate mai mare decât cei fără patologie psihică (13% vs 2%), dar mai mică decât cei cu abuz de substanţe (Swanson, 1990). Factorii psiho-sociali, cu excluziunea socială şi agravarea simptomatologiei prin neglijare terapeutică *(social breakdown syndrome/drift theory)* au accentuat delictualitatea psihopatologică a persoanelor cu schizofrenie în ţările unde, în anii '70-'80 ai secolului trecut s-a practicat o dezinstituţionalizare precipitată, fără dezvoltarea unei reţele alternative de unităţi ambulatorii. De altfel, un studiu a constatat că pacienţii cu schizofrenie care au comis un delict şi au fost internaţi în spitale de maximă siguranţă, unde au fost corect trataţi, au avut un risc semnificativ mai mic de recurenţă a violenţei decât cei care au fost preluaţi de structurile ambulatorii (Quinsey, 1998).

Aprecierea discernământului va fi diferenţiată în schizofrenie, în funcţie de etapa evolutivă (faza acută sau faza defectual-reziduală). Modificările afective de tip schizofren şi pierderea unităţii persoanei pot constitui un motiv în plus pentru actele antisociale produse în faza de stare a bolii (pe lângă aspectele clinice productive şi xenopatice expuse mai sus); de aceea aceste fapte apar comise fără nici o participare afectivă, sau uneori aceasta este neinteligibilă şi monstruoasă (un bolnav îşi ucide fiul, nou-născut, înecându-l în cada de baie, întrucât nu îl consideră, în mod delirant, fiul său). În aceste situaţii clinice discernământul este abolit, la fel ca în raptusurile catatonice sau în debuturile medico-legale ale unor forme clinice de schizofrenie (în special cea hebefrenică).

În cadrul stărilor post-schizofrene (după un episod acut) autorii clasici descriau „defectul pur de tip apato-abulic", care poate implica probleme medico-legale prin sugestibilitate sau inacţiune şi stările reziduale caracterizate prin persistenţa unei productivităţi psihotice încapsulate, dar uneori suficient de intensă pentru a constitui motivaţia patologică a unor fapte antisociale. În funcţie de legătura cauzală dintre tulburările psihopatologice şi fapta comisă, discernământul va fi apreciat ca abolit sau scăzut. În prezent sunt studii care infirmă, aşa cum am arătat mai sus, o corelare directă între intensitatea/conţinutul delirului psihotic şi violenţă. Aceasta rezultă, probabil, din însumarea mai multor factori, care ţin de personalitatea pre- (şi post-) morbidă şi de context, ca şi de reacţia individuală la conştientizarea psihozei (de care vorbea şi Jaspers, 1923).

Implicaţiile medico-legale ale *tulburării bipolare* privesc aproape în exclusivitate faza maniacală. Hiperactivitatea dezordonată din această stare, asociată exaltării afective excesive, fugii de idei, mai ales atunci când evoluează supraacut, deseori cu tentă coleroasă (mania coleroasă) care poate atinge paroxismul în cadrul furorului maniacal, pot prezenta un redutabil potenţial medico-legal. Furorul maniacal presupune totdeauna şi un grad oarecare al obnubilării conştiinţei, care perturbă astfel suplimentar eficienţa intelectuală modificată de boala însăşi (prin creşterea ritmului ideativ şi apariţia delirurilor caracteristice, cu teme de grandoare, bogăţie, omnipotenţă etc.). În furorul maniacal şi mania supraacută confuzivă bolnavul pierde controlul actelor sale, acţionând cu o forţă uneori surprinzătoare pentru habitusul său fizic, distrugând cu violenţă extremă şi inutilă obiectele înconjurătoare, putând ataca şi persoane în mod nemotivat, chiar pe cele din anturaj. Acest comportament ce poate fi caracterizat prin vandalism, se însoţeşte de vociferări furtunoase, cu voce răguşită, putând continua – până la completa remisiune a crizei – cu agitaţie reziduală, chiar fără aspecte clastice, oarbă, care sugerează pierderea totală a oricărei finalităţi ideative, comportamentale. Trebuie menţionată însă durata mai redusă a furorului maniacal în comparaţie cu cel epileptic şi, totuşi, violenţa sa mai rară şi mai puţin gravă antisocial. Maniacul mai poate comite loviri, vătămări prin izbucniri heteroagresive împotriva unor persoane în mod fals identificate (ca urmare a falselor recunoaşteri frecvent întâlnite în manie). Tranzitor, maniacalii mai pot provoca daune materiale prin cheltuirea dezordonată, cu generozitate exagerată,

nejustificată a bunurilor sau risipirea altor valori materiale. Daunele şi acest comportament (prodigalitate) destul de frecvent întâlnit apar ca simptom-semnal imediat înaintea debutului clinic manifest al fazei maniacale sau, în cadrul evoluţiei, ca urmare a expansivităţii comportamentale, dezinhibiţiei pulsionale şi instinctuale, când poate atinge uneori niveluri fabuloase. Constatarea stării psihotice afective în oricare din aceste situaţii va impune aprecierea capacităţii psihice şi discernământului în contextul particular al fiecărui caz, cu diminuarea sau abolirea discernământului. Faza depresivă de intensitate psihotică are un potenţial medico-legal redus. Se pot produce totuşi omucideri în cadrul aşa-numitului omor (sinucidere) altruist, când motivaţia faptei (omor, omor deosebit de grav, dacă se produce asupra mai multor membri ai familiei, soţiei însărcinate etc.) fiind delirantă, se înscrie în cadrul omorului patologic, în care discernământul este abolit.

Delirurile sistematizate cronice (formele cronicizate de schizofrenie de aspect parafreniform, tulburarea delirantă, altădată denumită „paranoia") nu sunt des întâlnite în practica de expertiză medico-legală psihiatrică. Eventualele fapte antisociale comise totuşi în aceste stări se pot datora unor halucinaţii imperative şi idei de influenţă exterioară (delirurile parafreniforme), când conştiinţa operaţional-logică a expertizatului este distorsionată şi deci capacitatea de discernământ abolită sau unor idei prevalente sau delirante cu conţinut interpretativ, cverulent-revendicativ (mistic, politic, reformă socială, invenţie etc.), în cazul diferitelor forme clinice ale paranoiei (cverulenţii procesivi, „idealiştii pasionaţi" descrişi şi de Dide şi Guiraud, persecutaţii-persecutori, delirurile pasionale de gelozie în care se produce aşa-zisul omor pasional). Implicaţiile medico-legale (omor pasional din răzbunare pentru gelozie patologică sau prejudiciu erotic, vătămare corporală, leziuni cauzatoare de moarte, denunţuri calomnioase, incendieri etc.) ale acestor forme clinice ale psihozelor endogene apar îndeosebi când delirul sistematizat, cu caracter de dezvoltare şi inadecvare a întregii conştiinţe a bolnavului, evoluează pe fundalul unei personalităţi stenice din punct de vedere afectiv. În tulburarea delirantă cu teme delirante corporale (aşa-numita „paranoia hipocondrică"), în care debutul presupune greşeala profesională a unui medic, cu prejudiciu moral şi material asupra bolnavului, fapta poate fi îndreptată din răzbunare împotriva acestuia. Expertul va trebui să analizeze cu atenţie, în cursul mai multor întrevederi cu expertizatul, dacă procesul psihopatologic este psihotic sau nu şi, în contextul situaţiei complexe a faptei (şi analizării inclusiv a unor posibile relaţii şi interdependenţe victimologice), se va constata scăderea sau, uneori, abolirea discernământului. De cele mai multe ori, în această din urmă situaţie, fapta apare în relaţie cauzală evidentă cu tematica delirantă.

Disimularea, întâlnită în unele sindroame paranoide şi în paranoia, conferă comportamentului antisocial al unora dintre aceşti bolnavi, un caracter imprevizibil, cu redutabil potenţial medico-legal.

În cazul *psihozelor paranoide de involuţie,* caracterul de obicei persecutoriu, de gelozie, de prejudiciu moral şi material, cu aspect micromanic al delirului conferă probabilitatea comiterii unor acte antisociale grave şi de multe ori imprevizibile. În

aceste situaţii, discernământul este abolit, cu atât mai mult cu cât, uneori, sindromul delirant evoluează pe fondul unei deteriorări psiho-organice care potenţează deficitul operaţional-logic datorat perceperii delirant-halucinatorii a realităţii înconjurătoare. Aceeaşi apreciere a discernământului este valabilă şi în cazurile de *melancolie de involuţie* sau al altor forme clinice ale *depresiei psihotice a vârstei a III-a*.

În *alcoolism* consecinţele medico-legale psihiatrice pot implica următoarele situaţii: „psihopatizarea" personalităţii ca urmare a abuzului cronic de alcool, alcoolismul la un psihopat preexistent, precum şi alcoolismul simptomatic în psihozele majore (schizofrenie şi bolile afective).

În alcoolism, datorită dependenţei fizice şi psihice, comportamentul antisocial are un conţinut foarte variat, pornind de la necesitatea continuării abuzului de alcool, trecând prin tulburările fazelor acute ale consumului (delicte împotriva persoanelor sau proprietăţii) şi sfârşind cu deteriorarea axiologică şi etico-morală, până la stări de mizerie fiziologică cu pierderea demnităţii umane elementare, cu grave consecinţe asupra statutului şi rolului familial, social şi profesional. Ca şi în cazul adicţiei medicamentoase, modificările de personalitate ale alcoolicului cronic „psihopatizat" sunt centrate pe subordonarea totală a scopurilor existenţei nevoii imperioase de continuare a consumului de alcool (sau drog). Se ajunge astfel la un adevărat cerc vicios, cu consecinţe socio-profesionale grave prin ştergerea până la dispariţie a simţului etico-moral. În cazul alcoolismului simptomatic, asociat unor psihoze majore, acesta constituie de regulă, din punct de vedere medico-legal, un factor agravant al statutului bolnavului din punctul de vedere al capacităţii sale psihice. Peste jumătate din toate homicidele, violurile şi alte acte hetero-agresive apar în contextul unui consum de substanţe, alcoolul fiind pe primul loc şi implicând cel puţin una dintre părţile angajate în conflict. Cantitatea şi *pattern*-ul de consum sunt importante pentru că băutorii intermitenţi sunt mai predispuşi a deveni iniţiatorii sau victimele actelor violente decât băutorii cronici (Kantor, 1987). Diferite studii au condus la concluzia asocierii alcoolului cu scăderea nivelului serotoninei, mai ales la alcoolicii tip 1/A (Cloninger/Babor), cu debut precoce şi trăsături antisociale de personalitate asociate. Astfel s-ar explica efectul de potenţare a violenţei al alcoolului, care are, în principal efect sedativ-inhibitor, dar în fazele precoce ale intoxicaţiei are efect dezinhibitor. Serotonina pare să fie asociată, în general, cu actele de agresivitate, cu impulsivitatea şi violenţa. Ea modulează, în sens inhibitor comportamentul, iar diminuarea ei în dependenţa la alcool ar antrena o tendinţă spre dezinhibare comportamentală şi impulsivitate, cu creşterea riscului agresiv. Dar alcoolul poate fi implicat şi în acte neintenţionate de violenţă, ca în actele impulsive, posibile chiar la o persoană fără patologie psihică pre-existentă, aflată sub influenţa unei alcoolemii crescute, sau în accidentele de circulaţie. Discernământul alcoolicilor va fi apreciat în funcţie de circumstanţele în care s-a comis fapta antisocială, de gradul deteriorării personalităţii, de existenţa unor perioade dipsomanice *(binge)* şi de comitere a faptei sub influenţa acută a alcoolului, sau în afara acesteia.

În cazul beţiilor acute, mai mult sau mai puţin întâmplătoare, în afara unui alcoolism cronic, se pot distinge beţiile simple de cele complicate (cu *black-out*-uri, perioade de „amnezie alcoolică acută") şi de aşa-numita „beţie patologică". Beţia acută comună nu îndreptăţeşte înlăturarea răspunderii, mai mult, din punct de vedere juridic, în unele cazuri, prin caracterul voluntar al ingestiei, ea poate constitui o circumstanţă agravantă. Spre deosebire de aceasta, beţia complicată poate constitui un factor de diminuare a discernământului, care va fi apreciat în contextul complex al faptei comise, al cantităţii de alcool ingerate, al comportamentului subiectului înaintea şi după comiterea faptei.

„Beţia patologică" sau, conform terminologiei mai recente, intoxicaţia alcoolică acută idiosincratică, constituie o tulburare de tip crepuscular a conştiinţei, de obicei cu un substrat organic (sechele după traumatism craniocerebral, meningoencefalită, heterotoxice etc.). Caracteristică pentru această tulburare, controversată în prezent, chiar negată de unii autori şi exclusă din tratatele de specialitate, ar fi apariţia unui comportament extrem de violent, care nu caracterizează personalitatea subiectului, cu aspect automat, asemănător celui din stările crepusculare epileptice, ce apare îndeosebi după ingestia unor cantităţi mici de alcool şi care nu ar produce la o persoană obişnuită astfel de modificări. Obiectivarea tulburării ar fi necesitat efectuarea EEGg cu activare la alcool, care ar fi arătat grafoelemente de tip iritativ, lezional (cu descărcări de unde de tip gamma şi delta). Reviste ale literaturii din anii '80-'90 ai secolului trecut au constatat că nu s-au putut reţine evidenţe obiective din perspectiva exigenţelor metodologice actuale pentru confirmarea acestei tulburări şi pentru validitatea ei de conţinut, atât din perspectivă obiectivă, clinică şi paraclinică, cât şi ca probă irefutabilă în faţa instanţelor de judecată, aşa încât am menţionat-o aici doar din interes istoric.

În cazul interferenţelor confuzionale, halucinator-delirante acute *(delirium tremens),* fiind vorba de tulburări majore, psihotice ale conştiinţei, discernământul este abolit. Aceeaşi concluzie a expertizei se impune şi în cazurile de delir alcoolic de gelozie şi în alte psihoze alcoolice cronice, care apar de regulă în cadrul unei organicităţi cerebrale semnificative a alcoolismului, precedate uneori de episoade de *delirium tremens.*

În cazul *epilepsiei* problematica medico-legală psihiatrică comportă două aspecte principale: faptele comise în timpul unor tulburări de conştiinţă şi cele pe fondul tulburărilor psihice intercritice.

În tulburările de conştiinţă de tip crepuscular se pot comite fapte deosebit de grave (omoruri caracterizate prin cruzime şi atrocităţi uneori cu caracter bizar, încadrabile în categoria omorului patologic, incendieri etc.), cu amnezia perioadei de crepuscul a conştiinţei şi a faptei comise. În starea respectivă de automatism ambulator, bolnavul este inaccesibil contactului şi aparent insensibil la ceea ce se întâmplă în jurul său. În crizele psihomotorii conţinutul faptei este influenţat în bună măsură de caracteristicile crizelor la bolnavul respectiv. În perioada postcritică din epilepsia *grand mal,* în cadrul unor stări confuzionale, se pot produce de asemenea

fapte cu potenţial medico-legal, ca în orice stare confuzivă. Aceste fapte se caracterizează prin elementaritatea lor, lipsa de elaborare, aspectul întâmplător, circumstanţial, uneori absurd. În toate aceste situaţii, discernământul poate fi considerat abolit.

În perioada intercritică, precumpănitoare în aprecierea discernământului devin trăsăturile de personalitate descrise la epileptici, care pot duce la infracţiuni cauzate de impulsivitate, explozivitate, tendinţa la cverulenţă şi revendicare, adezivitate şi vâscozitate, infracţiuni produse uneori prin raptus (fapte intempestive, disproporţionate faţă de cauza exterioară, care pot apărea surprinzătoare pentru cei din jur). Şi în cazul epilepticilor, trataţi sau netrataţi, alcoolul creşte potenţialul antisocial. De regulă, pentru faptele antisociale comise pe fondul tulburărilor psihopatoide nedemenţiale intercritice epileptice, aprecierea diminuării capacităţii de discernământ se face nuanţat, de la caz la caz.

Din punctul de vedere al potenţialului medico-legal, *întârzierea mentală* se situează, în ordinea frecvenţei, conform opiniei majorităţii autorilor, după tulburările de personalitate, schizofrenie şi epilepsie. Controlul pulsional redus se traduce deseori la aceşti pacienţi prin aşa-numitele „furturi din necesitate", furturi de obiecte de mică valoare, dar atrăgătoare pentru subiectul respectiv, furturi comise uneori în grup, precum şi prin diferite deviaţii sexuale şi violuri, de obicei cu caracter vicariant, datorită marginalizării lor sociale la nivelul grupului primar sau secundar. La oligofreni, mai frecvent decât în cadrul altor categorii nosologice, se întâlneşte piromania, de cele mai multe ori motivată pueril, având caracter ludic sau de răzbunare, dovedind o incapacitate patentă de a aprecia adecvat consecinţele propriilor acte. Pe de altă parte, ca şi în cazul demenţelor, oligofrenii pot comite distrugeri de bunuri sau accidente prin simpla necunoaştere a modului de utilizare a unor obiecte şi dispozitive casnice, industriale etc. Infracţiunile contra persoanei comise de oligofreni se datoresc toleranţei scăzute la frustrări, instinctivităţii şi impulsivităţii lor crescute, care duc la riposte exagerate şi violente la contrarieri minore, precum şi susceptibilităţii lor crescute la efectele alcoolului. Sugestibilitatea lor crescută îi transformă cu uşurinţă în delincvenţi prin manipularea de către adulţi cu comportament antisocial, recidivişti (uneori chiar părinţii), tovarăşi de joacă sau instigatori ocazionali. Discernământul asupra faptei este diminuat în cazul debililor mentali, sau abolit, în cazul nedezvoltărilor profunde de personalitate.

În *demenţe,* indiferent de etiologia lor sau de cadrul psihiatric, neurologic sau de altă natură în care evoluează, discernământul este abolit. Ca particularităţi ale faptelor antisociale comise mai frecvent de către aceşti bolnavi notăm: caracterul absurd, nemotivat, deseori lipsit de utilitate evidentă pentru bolnav şi nu rareori nociv lui, cu absenţa oricăror măsuri de prevedere în comiterea actului, reflectând adesea dezinhibarea unor pulsiuni elementare nu rareori sexuale, cu grave şi paradoxale denudări etico-morale.

În cazul *sindroamelor psiho-organice deteriorative (nedemenţiale)* la aprecierea capacităţii psihice şi a discernământului se va ţine seama, pe lângă contextul

clinic, de gradul deteriorării, obiectivat prin testele psihometrice specifice, coroborate cu fapta comisă, care se poate înscrie într-o varietate mult mai mare decât în cazul demenţelor. Faptele comise pot avea un grad mai mare de complexitate şi pot reflecta uneori deficitele de memorie, operaţional logice, instabilitatea afectiv – emoţională, sugestibilitatea etc.

Conform art. 177 c.p., *pruncuciderea* este fapta mamei care, datorită stării de tulburare pricinuită de naştere, îşi ucide copilul nou-născut imediat după naştere. Trebuie delimitat de pruncucidere cazul în care copilul este ucis ca urmare a hotărârii luată de mamă înainte de naştere şi care este încadrat juridic ca omor calificat. Pruncuciderea este o variantă a omorului supusă din punct de vedere juridic unui regim special, mai puţin sever. Expertiza este obligatorie pentru obiectivarea tulburării provocate de naştere şi pentru încadrarea faptei ca atare, fiind singura care o diferenţiază de omorul calificat. Ea impune o probaţiune ştiinţifică, elaborată şi susţinută după observaţia clinică, pe baza antecedentelor medicale penale, examenelor paraclinice, anchetei sociale, cât şi a mobilului şi modului de comitere a faptei (comportamentul înainte şi după faptă). Interpretarea neurofiziopatologică este necesară pentru evidenţierea legăturii cauzale dintre condiţiile psihopatologice şi faptă. Acestea constau, în general, din psihoze puerperale sau din afecţiuni preexistente naşterii (epilepsie, oligofrenie, schizofrenie, boală afectivă, tulburări de personalitate).

Expertiza psihiatrică mai este solicitată când trebuie apărate interesele individuale ale membrilor societăţii (conform prevederilor codului de procedură civilă), ca de exemplu *suspendarea capacităţii de exerciţiu* a celor care, pierzându-şi discernământul, nu pot încheia contracte, acte de vânzare, testamente etc. Ei sunt puşi sub interdicţie sub tutela unui membru al familiei sau a consiliului municipal. În cazul alienaţiei mentale cronice sau al debilităţii mentale, o căsătorie contractată ascunzându-i-se celuilalt partener trecutul patologic al partenerului bolnav poate fi – conform legii – anulată. Numai expertiza stabileşte dacă este vorba de alienaţie mentală cronică, psihozele neincluzându-se totdeauna aici, date fiind posibilităţile actuale de tratament şi remisiunile bune care se pot obţine.

Simularea unor simptome sau chiar a bolii psihice este des întâlnită în practica psihiatrico-legală. Este producţia intenţionată a unor simptome fizice/psihice false sau exagerate grosier, motivată de obţinerea unui beneficiu secundar (pensionare, evitarea pedepsei penale, a serviciului militar etc.).

Simularea (S) trebuie diferenţiată, înainte de toate, de *tulburările false* în cazul cărora motivaţia pacientului rezidă în asumarea rolului de bolnav (beneficiu primar) şi care rezultă din nevoi psihologice proprii pacientului, de natură psihodinamică. Pe de altă parte, prezenţa tulburării factice nu exclude complet, uneori, dimensiunea de manipulare în sens de S (în variantele de suprasimulare/metasimulare/S oportunistă – vezi mai jos), astfel încât nu putem exclude o suprapunere a celor două mecanisme şi situaţii clinice, cu prezenţa mai pregnantă a uneia dintre ele.

Este important diagnosticul diferenţial al simulării cu alte două *tulburări: tulburările conversive/disociative isterice* (la care există contextul reactiv emoţional, îngustarea variabilă a câmpului conştiinţei, reducerea simptomelor prin sugestie/ hipnoză/interviu sub amital administrat i.v., abreacţie) şi *tulburările somatoforme*. O serie de autori sunt de părere că diferenţierea dintre S şi fenomenele clinice de natură isterică rămâne dificilă în plan clinic, mai ales când simulantul invocă o amnezie, datorită suprapunerii posibile a celor două ipostaze. Acest diagnostic diferenţial trebuie însă făcut pornind de la premisa evidentă că *S este un ansamblu de semne şi simptome asumate conştient şi deliberat de către subiect* (Trimble, 1981). Aparenta interferenţă a S cu fenomene psihotice isterice (*sindrom Ganser* sau *Münchausen*) poate părea uneori justificată clinic. Argumentul autorilor de orientare psihodinamică este că atâta vreme cât nu putem şti cât anume dintr-un comportament este inconştient este greu să-l atribuim isteriei sau S (Enoch, 1990). În expertiză însă vom opera cu evidenţele comportamentului evaluat, pur şi simplu, la examinarea clinică şi mai puţin cu consideraţii greu de probat în raportul final de expertiză, destinat a deveni probatoriu în faţa curţii. Este adevărat că, în situaţia de anchetă, chiar dacă inculpatul alege conştient calea simulării, participarea emoţională nu poate fi exclusă, uneori aceasta putând să inducă elemente ganseriforme suprapuse (de cele mai multe ori atipice) astfel încât separarea netă dintre S şi elementele histeriforme poate deveni dificilă. Totuşi anamneza detaliată şi analiza întregului context situaţional, existenţa în primul plan a beneficiului secundar şi examinarea clinică atentă, repetată şi prelungită pot tranşa diagnosticul de simulare.

Criterii posibile pentru diferenţierea S de *tulburări de tip somatoform:* simptomele sunt prezente numai când simulantul se ştie observat; evită să fie evaluat mai aprofundat printr-o internare; în cazul simulării există un istoric de acţiuni inadecvate/incorecte şi o rezistenţă în a-şi afirma simptomele simulate (chiar la examinarea mai multor medici); simptomele nu sunt influenţate de tehnici sugestive, iar simulantul nu este compliant la tratament, nu pare preocupat de situaţia/tulburarea pe care o simulează în afara examinării, sau în discuţiile colaterale; la unele teste psihologice se obţin rezultate care confirmă S; - S poate fi însoţită de o dispoziţie ludică, uneori destul de evidentă.

Diagnosticul pozitiv al S poate fi facilitat uneori de aplicarea unor *teste psihologice,* care permit o mai obiectivă evidenţiere a inautenticităţii acuzelor, atât de necesară în susţinerea concluziilor expertizei în faţa curţii. Răspunsurile la unele testări psihologice sunt incongruente, contradictorii, suspect de neobişnuite. Se pot obţine scoruri mari pe scala F din MMPI (datorită necooperării, lipsei de înţelegere a itemilor, erorilor de atribuire a scorurilor, inatenţiei, dar mai ales intenţiei de a exagera gravitatea stării sale psihice şi emoţionale, de unde rezultă răspunsuri inexacte, necomplianţei la instructajul de completare etc.). Scala F evaluează validitatea răspunsurilor întregului test. Scala L, care apreciază tendinţa de a minţi, de asemenea obţine scoruri mari în caz de S. Se mai poate utiliza versiunea a 2-a a MMPI (MMPI-2), *Miller Forensic Assessment of Symptoms Test* (M-FAST), *Struc-*

tured Interview of Reported Symptoms (SIRS). Sunt posibile, de asemenea, la aceste teste, răspunsuri care să sugereze o TPA.

Se descriu patru tipuri de simulare:

1. *simularea pură* (a unei afecţiuni inexistente);

2. *parţială* (exagerarea intenţionată a unor simptome reale – suprasimularea);

3. *oportunistă* (atribuirea falsă a unor simptome reale unei cauze fără nici o legătură cu acele simptome, fapt de care simulantul este perfect conştient; valorificarea pentru realizarea beneficiului secundar a unui eveniment apărut în mod natural şi oportun, sau a unei condiţii preexistente);

4. *metasimularea*. Unii autori introduc alte două tipuri, *răspunsul alături aproximativ* (*sindromul Ganser*, eronat, întrucât poate fi vorba, cel mult de simptomul Ganser) simplificând nejustificat descrierea clasică a acestuia şi *disimularea* (beneficiul secundar rezultă din ascunderea unor simptome, situaţie rară în contextul medicol-egal).

Simularea apare de obicei la cei aflaţi în faza de cercetare penală, dar şi mai târziu, în cursul desfăşurării procesului, în scopul amânării, evitării participării la proces, evitării sau diminuării pedepsei, suspendării acesteia. Nu se poate vorbi despre o prevalenţă a simulării întrucât nu este raportată ca atare decât arareori. De altfel şi diagnosticul este pus foarte rar în afara contextului de anchetă penală, întrucât poate presupune generarea unei situaţii conflictuale medic-pacient, iar „argumentarea adevărului" nu este uşoară în toate situaţiile clinice, necesitând costuri mari pentru investigaţii paraclinice, observaţie clinică în condiţii de internare şi anchete socio-profesionale. Tranşarea unei astfel de situaţii ţine de abilitatea clinică şi adecvarea abordării etice a medicului în condiţiile date ale fiecărui caz în parte. Chiar în situaţiile clinice care sugerează în mod evident suspiciunea de S, psihiatrul va căuta cât mai multe probe clinice, paraclinice, de anchetă socială care să argumenteze indubitabil acest diagnostic, stigmatizant pentru subiectul evaluat şi riscant pentru clinician. Diagnosticul de S nu este unul uşor, aşa cum pare la prima vedere, datorită implicaţiilor diverse (inclusiv deontologice şi etice) pe care le presupune. Un diagnostic eronat de S va priva pacientul de tratamentul adecvat, îl va stigmatiza, va antrena, eventual, consecinţe judiciare nepotrivite.

Date din literatură par să confirme prezenţa simulării la 10-20% dintre inculpaţi. Alte date, provenite din statistici oficiale din SUA, susţin că 40% dintre indivizii evaluaţi ca având disabilităţi grave nu le mai aveau la un an după declararea evenimentului care le-ar fi provocat.

Simularea trebuie avută în vedere, ca un diagnostic diferenţial obligatoriu, ori de câte ori ne aflăm în faţa unui pacient cu simptome atipice, cu atât mai mult cu cât suspectăm existenţa unui beneficiu secundar de pe urma obţinerii diagnosticului vizat.

Un simulant simulează boala psihică după cum crede el că aceasta s-ar manifesta. Există „modele" ale bolii psihice vehiculate prin media, tabloide, filme sau subculturile deviante (grupuri delincvente infantile, penitenciar) pe care simulantul le

va prelua. „Psihoza" este simulată de obicei ca halucinaţii atipice, de cele mai multe ori flagrant neplauzibile, agrementate cu tulburări cognitive/mnezice sau episoade de agitaţie psiho-motorie. Halucinaţiile sunt continue, neasociate cu ideile delirante, vocile sunt descrise ca vagi, neclare, folosesc formulări obişnuite, convenţionale, pacientul nu utilizează procedee de minimizare a lor, li se supune neconditionat (de aceea a şi comis fapta!!), halucinaţiile vizuale sunt doar în alb/negru şi sunt de 10-12 ori mai frecvente (conform unor studii) decât sunt în realitate prezente în schizofrenie. Sunt relatate ca fiind dramatic ostile, atipice, dacă se solicită simulantului detalii răspunsul este de obicei „nu ştiu". Sunt absente alte simptome ale unei schizofrenii (dezorganizarea gândirii, vorbirii, bizarerii). Delirurile încep şi se termină brusc, pacientul este neobişnuit de elocvent în a le relata (spre deosebire de pacientul schizofren), nu se însoţesc de dezorganizarea gândirii, nu sunt congruente cu halucinaţiile, nu se însoţesc de comportament delirant. Este mai uşor de simulat conţinutul delirant decât procesele delirante (automatismul xenopatic, delirul de relaţie, pierderea asociaţiilor logice, neologismele), în consecinţă simulantul va invoca diverse deliruri (persecuţie, otrăvire etc.), nu şi elementele subtile ale procesualităţii schizofrene. La fel, nu va mima simptomele negative sau cognitive. Schizofrenia este oricum greu, dacă nu imposibil de simulat în faţa unui psihiatru competent şi experimentat.

Alte tablouri frecvent întâlnite sunt mutismul cu stare pseudo-stuporoasă, depresia inhibată cu tentative (para)suicidare, tulburări de stres post-traumatic, atacuri de panică, halucinaţiile izolate, anestezii/paralizii fără justificare metamerică, vertije, migrene rezistente, pierderi de cunoştinţă, crizele de epilepsie, răspunsurile absurde şi „alături" (ce pot lua forma simptomului sau, mai rar, a sindromului Ganser, când nu mai vorbim de simplă simulare, ci de psihoze reactive de detenţie). Pot fi simulate alte boli somatice prin falsificarea produselor biologice, ingestie de diferite substanţe (zahăr, albuş de ou în urină, ingestie de preparate tiroidiene pentru a creşte alura ventriculară, iritarea tegumentelor pentru a mima boli dermatologice, acid picric pentru a mima icterul etc.). La subiecţii cu trăsături histrionice de personalitate sau la cei cu intelect liminar simulaţia poate fi mult mai rezistentă la persuasiune, mai tenace, de lungă durată, chiar dacă este caricaturală, patent inautentică, uşor de diagnosticat. Metasimulaţia şi suprasimulaţia pot, de asemenea, fi strategii de evitare a progresului anchetei, de prelungire a şederii în infirmeria închisorii sau în secţia de psihiatrie a spitalului penitenciar. Observaţia repetată şi atentă relevă variabilitatea simptomelor simulate de la o zi la alta, adăugarea altora noi, menite să facă pretinsa tulburare mai convingătoare, artificialitatea acestora, directa proporţionalitate cu gravitatea faptei, cu gradul de cultură a subiectului, un individ cu o pregătire superioară fiind mai „credibil". Timpul duce treptat la ştergerea tulburărilor simulate, odată cu dovedirea inutilităţii lor în legătură cu scopul urmărit. Culegerea de informaţii colaterale deconspiră adesea anamneze, simptome, traume inventate de simulant. Când ne confruntăm cu o psihoză acută de detenţie (în care apare simptomul/sindromul Ganser, tulburări de îngustare a conştiinţei, alte stări

disociative sau conversive), suprapusă peste starea, oricum reactivă, a deţinutului/ expertizatului este necesar un pasaj terapeutic (cu antipsihotice, anxiolitice, sedative, psihoterapie) pentru „curăţirea" tabloului clinic. Acest tratament se va efectua în secţia de psihiatrie a spitalului penitenciar, unde subiectul va fi transferat dacă este nevoie, sau într-o secţie obişnuită de specialitate, în cazul cercetării în stare de libertate. Simularea nu se remite sub tratament sugestiv/hipnotic, acesta fiind şi un criteriu de diagnostic diferenţial cu stările conversive reactive din situaţiile de anchetă. Uneori internarea într-un serviciu de psihiatrie este indicată pentru a da mai multă siguranţă şi relevanţă observaţiei clinice şi analizei simptomelor. Chiar şi aşa diagnosticul diferenţial al S cu tulburările conversive, false, auto-mutilări (mai ales când este vorba de o TPB) sau accidente auto-provocate (în scop oportunist) rămâne extrem de dificilă, în unele cazuri chiar imposibilă. „Simulaţia se demonstrează, nu se ghiceşte" (Oat, 1953), de aceea acest diagnostic se va pune după o atentă examinare, prin excluderea argumentată a bolilor reale simulate. Examenele paraclinice, ancheta socială şi proba terapeutică au importanţa lor în precizarea diagnosticului, pe lângă observaţia clinică repetată.

Managementul S. Atitudinea adecvată faţă de simulant este de a nu-l contrazice sau acuza de minciună, ci de a-i explica, cu argumente cât mai evidente, neautenticitatea acuzelor şi a-l persuada să renunţe la ele. Este mai productiv să fim fermi, chiar agreabili, empatici faţă de simulant şi în acest fel să-i permitem să iasă, pe nesimţite, din situaţia jenantă de a recunoaşte că este/a face faţă acuzaţiei de mincinos. Nu este scopul psihiatrului de a-l umili, ci de a-l face pe simulant să iasă onorabil din situaţie. Se citează în literatură câteva cazuri în care S a continuat perioade lungi (doi ani de exemplu), cu disabilitarea pacientului (Weintraub, 1983, cit. de Enoch, 1990). În aceste cazuri, cu totul excepţionale, este vorba şi de suprapunerea unei reacţii de tip conversiv, cronicizată, la o personalitate cu disarmonii grave şi complexe (TPH, TPA, TPP) şi dezvoltarea unor elemente de „nevroză de compensaţie". Ele se rezolvă în instanţă cu analizarea tuturor implicaţiilor medico– sociale şi legale.

Bibliografie

Baranoski M.V. – Psychological testing in forensic psychiatry. În: Simon R.I., Gold L.H. (eds) *Textbook of forensic psychiatry,* ed. a II-a, DC, Amer. Psychiatric Publ., Washington 2010, pp. 617-658.

Benedek D.M., Grieger T.A. – Legal issues in psychiatric practice, În: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.) – *Psychiatry,* vol. I, John Wile and Sons, 2008, 81-96.

Bluglass R., Bowden P., Wilker N. – *Principles and practice of forensic psychiatry,* Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990.

Bulai C. – *Drept penal. Partea generală, vol II. Infracţiunea,* Univ. Bucureşti, 1981.

Cleckley H. – *Mask of sanity.* C. V. Mosby, St. Louis, 1984.

Coid J. – Correctional populations: criminal careers and recidivism. În: Oldham J.M., Skodol A.E, Bender D. (Eds.), *Textbook of personality disorders,* Amer Psychiat. Publ., Washington, 2007, 579-606.

Dermengiu D., Gorun G. – *Toxicologie medicol-egală.* Edit. Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, f.a.

Dragomirescu V.T. – *Problematică şi metodologie medico-legală,* Edit. Medicală, Bucureşti, 1980.

Dragomirescu V.T. – *Expertiza medico-legală în psihiatrie judiciară.* Bucureşti, Edit. Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 2002.

Dragomirescu V.T., Hangan O., Prelipceanu D. – *Expertiza medico-legală psihiatrică.* Edit. Medicală, Bucureşti,1990.

Dragomirescu V.T. – *Introducere în medicina legală antropologică – Cauzalitate şi responsabilitate.,* Edit. ALL, Bucureşti,1999.

Ghimpu S., Brehoi G., Mohanu G., Popescu A., Urs I. – *Dicţionar juridic.* Edit. Albatros, Bucureşti, 1985.

Hare R.D., Neumann C.S. – Psychopathy: assessment and forensic implications. În: Malatesti L., McMillan J.(eds), *Responsibility and psychopathy, interfacing law, psychiatry and philosophy,* Oxford Univ. Press, 2010, pp. 93-124.

Le Bourgeois III H.W., Thompson J.W., Black F.W. – Malingering. În: Simon R.I, Gold L.H. (eds) – *Textbook of forensic psychiatry,* ed. a II-a, Amer. Psychiatric Publ, Washington DC, 2010, pp. 453-82.

Ninivaggi J.F. – Malingering. În: Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. (eds.) – *Kaplan and Sadock comprehensive textbook of psychiatry,* vol. II, ed. a IX-a, Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, 2009, 2479-2490.

Predescu V., Terbancea M., Romilă A., Vianu I., Dragomirescu V.T. – Către o teorie a discernămîntului, *Neurol., Psih., Neurochir.,* 1975, XX, 3.

Predescu V., Terbancea M., Milea Şt., Dragomirescu V.T., Prelipceanu D., Alexandrescu L. ş.a. – Conceptul de responsabilitate în funcţie de capacitatea psihică şi relaţia lui cu grupele mari ale bolilor psihice. Referat. *Consfătuirea „Psihiatrie şi Medicină Legală",* Predeal, 23-24.X.1987, 1987, XXXIII, *Neurologie, Psihiatrie, Neurochirurgie,* 2, 97-110.

Predescu V., Prelipceanu D., Milea Şt.– Noţiuni de psihiatrie judiciară, În: Predescu V. (sub red.), *Psihiatrie,* vol. II, Edit. Medicală, Bucureşti, 1989, 1095-1133.

Prelipceanu D. – *Adaptare, periculozitate şi boală psihică.* Teză doctorat, UMF Timişoara, 1993.

Prelipceanu D. – Aspecte juridice contemporane în sănătatea mintală. În: Prelipceanu D., Mihailescu R., Teodorescu R. (Eds.), Tratat de sănătate mintală, Edit. Enciclopedică, Bucureşti, 2000, 559-568.

Prelipceanu D. – Predicţia periculozităţii bolnavului psihic. Corelaţii socio-economice, situaţionale şi evolutive, *Rev. Rom. Psihiatrie, Neuropsihiatrie Infantilă, Psihologie Medicală,* 1994, II, 1-2, pp.44-488.

Prelipceanu D. – Noţiuni şi concepte fundamentale ale psihiatriei judiciare. *Analele Universităţii Oradea, Seria Medicină,* 1996, 2, 65-73.

Prelipceanu D. – Implicaţii judiciare ale tulburărilor de personalitate. *Rev. Med. Orădeană,* 1999, 6, 1, 247-49.

Prelipceanu D. – Semnificaţii psihiatrice ale normalităţii. *Rev. Rom. Med. Legală,* 1995, 3, 4, 385-90.

Prelipceanu D. – Influenţa circumstanţelor sociale asupra deciziei de internare obligatorie, *Rev. Rom. Med. Legală,* 1994, 2, 1, 91-98.

Prelipceanu D., Lăzărescu M., Jipescu I. – Psihopatologia agresivităţii clinice la pacienţii psihici internaţi obligatoriu, *Rev. Rom. Med. Legală,* 1996, 4, 348-354.

Rogers R. (ed). – *Clinical assessment of malingering and deception* (ed. a II-a). Guilford Press, New York, 1997.

Roskes E.J. – Correctional psychiatry În: Tasman A., Kay J., Lieberman J.A., First M.B., May M. (eds.), *Psychiatry,* vol. II, J Wiley and Sons, 2008, 2593-2601.

Saleh F.M., Fedoroff J.P., Ahmed A.G., Pinals D.A. – Treatment of violent behavior. În: Tasman A, Kay J., Lieberman J.A., First M.B., Maj M. (eds.) vol. II, *Psychiatry,* John Wiley and Sons, 2008, 2603-2615.

Schneider K. – *Personalităţi psihopate* (trad. dr. Arthur Dan). mss., Săvârâin, cca 1965.

Schneider K. – The assessment of criminal responsibility. În: Sass H. (ed.) *Anthology of german psychiatric texts,* WPA, 2007, 403-420.

Scripcaru G., Astărăstoaie V. – *Criminologie clinică,* Polirom, Iaşi, 2003.

Scripcaru G., Ciornea T., Ianovici N. – *Medicină şi drept,* Edit. Junimea, Iaşi, 1979.

Simon R.I, Shuman D.W. – Clinical-legal issues in psychiatry. În: Sadock B.J., Sadock V.A, Ruiz P. (eds.) *Kaplan and Sadock comprehensive textbook of psychiatry,* vol. II, ed. a IX-a, Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, 2009, 4427-4438.

Slovenko R. – Forensic psychiatry. În: Kaplan H.I., Sadock B.J. (Eds.), *Comprehensive textbook of psychiatry,* IV, 2, Williams and Wilkins, 1985, 1960-1989.

Stone M.H. – Violence. În: Oldham J.M., Skodol A.E., Bender D. (Eds.), *Textbook of personality disorders.* Amer. Psychiat Publ., Washington, 2007, 477-492.

Terbancea M., Predescu V., Dragomirescu V.T., Prelipceanu D. ş.a. – Scrisoare metodologică cu privire la expertiza medico-legală psihiatrică, *Probleme de medicină legală,* 1987, 20.

Terbancea M., Predescu V., Dragomirescu V., Prelipceanu D., Stănescu Fl. – *Aspecte ale expertizei medico-legale în perioada 1962-1987.* Analele I.M.L. „Mina Minovici", Conferinţa Naţională de Psihiatrie şi Medicină Legală, Predeal, oct. 1987, *Neurol., Psihiat., Neurochir.,* 1988, XXXIII, 2, 125-132.

Vasiliu T. şi colab. – *Codul penal al RSR, comentat şi adnotat. Partea generală.* Edit. Ştiinţifică, Bucureşti, 1972.

Weinstein H.C., Bell C.C. – Correctional psychiatry. În: Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. (Eds.), *Kaplan and Sadock comprehensive textbook of psychiatry,* vol. II, ed. a IX-a, Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, 2009, 4449-4473.

Scale clinice de evaluare utilizate în psihiatrie

A. Beldie

Descoperirea efectelor antipsihotice ale fenotiazinelor, efectelor antidepresive ale triciclicelor şi anxiolitice ale benzodiazepinelor, precum şi dezvoltarea trialurilor clinice au necesitat instrumente cu ajutorul cărora să poată fi atribuite valori numerice comportamentului observat la pacienţi. Astfel au fost construite scale de evaluare cum ar fi HAM-D şi BPRS care au demonstrat valoarea incontestabilă a medicamentelor menţionate în tratamentul tulburărilor mintale. Ulterior au apărut sute de scale oferind numeroase alternative evaluatorilor. S-au dezvoltat, de asemenea, scale utile pentru stabilirea diagnosticului psihiatric, măsurarea reacţiilor adverse ale medicaţiei, evaluarea funcţionalităţii sau calităţii vieţii.

Majoritatea scalelor folosite în psihiatrie sunt *scale ordinale,* în aplicarea cărora fiecărui item îi este atribuită o valoare numerică dintr-un şir crescător, care reflectă intensitatea sau fecvenţa simptomului evaluat. De exemplu: 0 = normal, 1 = foarte uşor, 2 = uşor, 3 = moderat, 4 = sever. Pentru a facilita alegerea scorului şi pentru a minimaliza subiectivitatea evaluatorului, majoritatea scalelor ordinale sunt însoţite de un ghid de evaluare sau şi/sau de o definiţie a itemilor şi a punctelor de ancorare. În evaluarea clinică experienţa intervievatorului joacă un rol foarte important.

Un aspect important în folosirea testelor este reprezentat de calităţile psihometrice ale testelor. Acestea includ conceptele de *fidelitate* şi *validitate*. *Fidelitatea* reprezintă gradul în care testul manifestă constanţă la măsurare, adică dacă este capabil să ofere aceeaşi informaţie referitoare la subiectul testat în cazul în care acesta este supus unei noi acţiuni de testare folosind acelaşi test. *Validitatea* se referă la capacitatea testului de a măsura întotdeauna ceea ce şi-a propus să măsoare.

Fiecare scală are propriul manual care conţine informaţii despre administrare şi scorare, definiţii ale itemilor, informaţii despre ancorele de scorare etc. În cazul în care există dificultăţi în alegerea scorului pentru un item (de ex. 2 *vs* 3 sau 3 *vs* 4)

evaluatorul este sfătuit să aleagă scorul cel mai mare. Este, de asemenea, recomandat ca evaluatorul să fie familiarizat cu tipul de testare pentru a putea face o scorare adecvată.

Există mai multe tipuri de scale:

a. Scale diagnostice

Scalele diagnostice sunt instrumente de evaluare care identifică tulburări mintale specifice. Majoritatea sunt de dimensiuni mari, necesitând în jur de 45-90 minute pentru administrare. Exemple: *Present State Examination (PSE), Composite International Diagnostic Interview (CIDI), Schedules for Clinical assessment in Neuropsychiatry (SCAN), Structured Clinical Interview for DSM IV Disorder (SCID).*

b. Scale bazate pe simptom

Multe scale se bazează pe evaluarea unui simptom sau a unui set particular de simptome şi nu urmăresc un diagnostic psihiatric specific. Un exemplu pentru acest tip de scală este *Brief Psychiatric Rating scale (BPRS).*

c. Scale diagnostic - specifice

Există un număr mic de scale în psihiatrie destinate a fi utilizate pentru diagnostice specifice. Un exemplu pentru acest tip de scală este *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).*

d. Scale autoadministrate vs scale administrate de evaluator

Anumite scale în psihiatrie sunt destinate autoevaluării. Avantajele acestor scale constau în uşurinţa administrării (nefiind necesară prezenţa unui clinician). Scalele autoadministrate pot fi utile în evaluări subtile ale stărilor subiective. Adiţional, scalele autoadministrate pot fi folosite în intervenţii psiho-educaţionale pentru a creşte conştientizarea pacientului legată de identificarea simptomelor şi monitorizarea răspunsului la tratament. Un exemplu pentru acest tip de scală este *Beck Depression Inventory (BDI).*

Dezavantajele scalelor autoadministrate sunt date în principal de fidelitatea scăzută.

SCALE DIAGNOSTICE

Interviul diagnostic compozit internaţional (CDI)

Interviul diagnostic compozit internaţional *(Composite International Diagnostic Interview, CIDI)* este un instrument epidemiologic. CIDI a fost construit de Kessler pentru Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) cu scopul de a furniza un instrument diagnostic pentru studiile epidemiologice internaţionale şi *cross*-culturale. CIDI culege informaţii diagnostice conform criteriilor DSM şi ICD.

CIDI este folosit pentru a diagnostica afecţiunile psihiatrice.

Este administrat de un evaluator specializat. Are proprietăţi psihometrice (validitate şi fidelitate bune).

Durata de administrare este, în medie, de 60-90 minute.

Inventarul de interviu diagnostic (DIS)

Schema de interviu diagnostic *(Diagnostic Interview Schedule, DIS)* dezvoltată de L.N. Robins şi colaboratorii este un instrument epidemiologic utilizat de nonclinicieni în studii epidemiologice extinse. Scala este construită pentru a culege informaţiile necesare pentru diagnosticarea majorităţii tulburărilor psihiatrice conform criteriilor DSM, Feighert, RDC şi altele. Informaţiile sunt obţinute cu ajutorul unui interviu structurat efectuat de un evaluator specializat.

DIS este folosit pentru diagnosticarea majorităţii tulburărilor psihiatrice la aduţi şi este administrat de un evaluator specializat. Administrarea durează, în medie 90-120 minute.

DIS are o fidelitate bună. Validitatea sa a fost demonstrată în numeroase studii, în care diagnosticul stabilit cu ajutorul DISC, de un evaluator fără experienţă clinică a fost comparat cu diagnosticul stabilit de un psihiatru.

Miniinterviul internaţional neuropsihiatric (MINI)

Miniinterviul internaţional neuropsihiatric *(Mini-International Neuropsychiatric Inventerview, MINI)* este un interviu diagnostic structurat, creat de un grup de psihiatri clinicieni. MINI a fost conceput pentru a fi folosit în diagnosticarea tulburărilor psihice, conform criteriilor DSM şi ICD, atât în studiile epidemiologice multicentrice, cât şi în clinică.

MINI este un instrument de dimensiuni relativ reduse, împărţit în module corespunzătoare categoriilor diagnostice cum ar fi: episodul depresiv major, distimia, mania/hipomania, tulburarea de panică, fobia socială, tulburarea de stres posttraumatică, tulburările legate de uzul de substanţe psihoactive altele decât alcoolul, tulburările psihotice, anorexia nervoasă şi tulburarea de anxietate generalizată.

MINI poate fi administrat de un evaluator după un *training* de scurtă durată. A fost tradus în numeroase limbi. Durata administrării este de 15-20 minute.

Acest instrument are proprietăţi psihometrice bune, comparabile cu CIDI şi SCID.

Examinarea stării prezente (PSE-9)

Scala de examinare a stării prezente *(Present State Examination, PSE)* a fost dezvoltată de JK Wing şi colaboratorii pentru Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Scopul lor a fost să ofere un instrument de diagnostic pentru studiile internaţionale. PSE a fost folosit pentru prima dată în proiecte care implicau diagnosticarea pacienţilor din Anglia şi SUA şi ulterior, în Studiul Pilot Internaţional Despre Schizofrenie al OMS. Scala este administrată de o persoană calificată, sub forma unui interviu semistructurat care pune accentul pe semnele şi simptomele prezente la momentul evaluării şi pe simptomele care au fost prezente în luna anterioară evaluării. Sunt acceptate doar informaţiile furnizate de pacient. Informaţiile obţinute de la alte persoane pot fi folosite în ghidarea interviului, dar nu sunt scorate.

PSE conţine 140 de itemi care vizează manifestări psihopatologice evaluate în timpul interviului. Principalele arii investigate sunt: îngrijorarea legată de starea de sănatate, tensiune, anxietate autonomă, gândire, dispoziţia depresivă, sociabilitatea, apetit, libido, somn, inhibiţie, iritabilitate, dispoziţie expansivă, limbaj, obsesii, depersonalizare, tulburări de percepţie, difuziunea gândirii, halucinaţii, idei delirante, senzorium, *insight,* abuzul de droguri, afectivitate şi dispoziţie.

PSE este disponibil în mai multe limbi (spaniolă, japoneză, rusă), majoritatea traducerilor fiind validate.

PSE este folosit pentru diagnosticarea majorităţii tulburărilor psihiatrice la adulţi şi este administrată de evaluatori instruiţi în acest scop.

Scala are o fidelitate excelentă dacă este administrată de intervievatori instruiţi. Validitatea este bună. Un avantaj al scalei este reprezentat de cantitatea enormă de informaţii psihopatologice care poate fi obţinută prin intermediul acesteia, informaţii care pot fi organizate ulterior cu ajutorul unui program computerizat numit CATEGO.

Durata administrării este de 90-120 minute.

Scala de evaluare a tulburărilor mintale în îngrijirea primară (PRIME – MD)

Scala de evaluare a tulburărilor mintale în îngrijirea primară *(The Primary Care Evaluation of Mental Disorder, PRIME - MD)* este un instrument de dimensiuni reduse, administrat de un evaluator, destinat utilizării în cadrul înjrijirii primare, pentru a diagnostica tulburările mintale care sunt frecvent întâlnite la acest nivel de asistenţă medicală. PRIME - MD are două secţiuni: un chestionar de o pagină destinat pacientului (PQ – *patient questionnaire*) care face un *screening* al tulburărilor mintale şi o secţiune mai lungă reprezentată de un ghid de evaluare pentru clinician (CEG –

clinician evaluation guide) care vizează aprofundarea itemilor PQ la care pacientul a răspuns pozitiv. PQ constă în 25 de itemi la care pacientul poate răspunde cu „Da" sau „Nu". Itemii la care se răspunde cu „Da" sunt ulterior evaluaţi cu ajutorul CEG. CEG include cinci module diagnostice conforme cu DSM IV: tulburări afective, tulburări anxioase, uzul de alcool, tulburări alimentare şi tulburări somatoforme. Fiecare item al CEG reprezintă o versiune simplificată a criteriilor DSM IV pentru tulburările psihice. Diagnosticul final este menţionat pe o foaie diagnostică rezumativă.

Fidelitatea legată de examinatori *(interrater reliability)* PRIME MD variază, în funcţie de diagnostic, de la o valoare kappa de 0,73 pentru tulburările alimentare la o valoare de 0,15 pentru tulburarea depresivă minoră. Pentru tulburarea depresivă majoră a fost raportată o valoare kappa de 0,61, iar pentru tulburarea de panică, o valoare de 0,60.

Durata administrării este de 10-20 minute.

Inventarul pentru tulburări afective şi schizofrenie (SADS)

Inventarul pentru tulburări afective şi schizofrenie *(Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, SADS)* a fost conceput de J. Endicott şi R.L. Spizer în urma încercărilor de a rezolva dilema diagnostică dintre schizofrenie şi tulburările afective. SADS foloseşte un interviu semistructurat asemănător PSE. Acest interviu conţine întrebări deschise destinate culegerii de informaţii diagnostice conform Criteriilor Diagnostice de Cercetare (*Research Diagnostic Criteria* – RDC). Ordinea întrebărilor poate fi schimbată şi pot fi folosite toate informaţiile disponibile.

SADS are două părţi. În partea I, simptomele sunt raportate la două perioade de timp: săptămâna anterioară interviului şi o săptămână din cursul anului precedent în care pacientul a prezentat intensitatea maximă a simptomelor. Partea a II-a vizează istoricul afecţiunii şi tratamentul aferent.

Există mai multe versiuni ale SADS pentru adulţi, precum şi o versiune pentru copii (K-SADS).

SADS este utilizată pentru diagnosticarea tulburărilor psihice majore şi este administrat de un evaluator instruit pentru această formă de testare.

Fidelitatea legată de examinatori este foarte mare. A fost raportată, de asemenea, o concordanţă foarte mare între SADS şi NIMH-DIS *(National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule)*.

Durata administrării este de aproximativ 60 minute.

Inventarele pentru evaluare clinică în neuropsihiatrie (SCAN)

SCAN *(Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry)* reprezintă un set de scale diagnostice dezvoltate de către Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) şi *National Institute of Mental Health* (NIMH) în cadrul proiectului comun de diagnosticare şi clasificare a tulburărilor mintale, tulburărilor legate de alcool şi a problemelor asociate (*The World Health Organization and the National Institute of Mental Health Joint Project on Diagnoses and Classification of Mental Disorders, Alcohol, and Related Problems).* SCAN este o variantă a PSE care realizează o evaluare mai cuprinzătoare.

SCAN permite examinatorului să evalueze starea prezentă a pacientului, episodul curent sau alt episod prezent de-a lungul vieţii. Instrumentul include o listă de verificare *(Item Group Checklist)* care colectează informaţii din alte surse, cum ar fi documentele medicale sau membrii familiei şi un inventar al informaţiilor clinice *(Clinical Information Schedule)* format din itemi care reflectă succint aspecte cum ar fi disabilitatea socială şi/sau diagnosticele clinice. Similar PSE, datele obţinute pot fi analizate cu ajutorul unui program computerizat CATEGO-5. CATEGO stabileşte diagnosticul pe baza criteriilor DSM sau ICD, de asemenea oferă un diagnostic axial.

SCAN este folosit pentru diagnosticarea tulburărilor psihice la adulţi.

Coeficientul de corelaţie intraclasă este de 0,67, cu o fidelitate globală a diagnosticelor din cursul vieţii de 0,60.

SCAN este administrat de psihiatri sau psihologi, durata administrării fiind de 90-120 minute.

Interviul clinic structurat pentru tulburările de pe axa I a DSM-IV (SCID-I)

Interviul clinic structurat pentru tulburările de pe Axa I a DSM-IV *(Structured Clinical Interview for Axis I DSM IV Disorder, SCID-I)* este un interviu semistructurat dezvoltat la începutul anilor '90 de First, Spitzer şi colaboratorii şi actualizat ulterior, în scopul diagnosticării principalelor tulburări de pe Axa I a DSM-IV. Înaintea abordării diferitelor module ale chestionarului (mania, psihozele, depresia, abuzul de substanţe, tulburările de anxietate, tulburarea posttraumatică de stres, tulburările de somatizare, tulburările alimentare şi tulburarea de adaptare) clinicianul se informează asupra problemei principale a pacientului pentru a şti ce modul să aleagă.

SCID-I este unul dintre cele mai utilizate instrumente diagnostice în cercetarea psihiatrică. Forma lui de prezentare îi conferă, de asemenea, o utilitate clinică

permiţând o verificare cuprinzătoare a criteriilor diagnostice. Este foarte util şi în examinarea medico-legală deoarece permite o examinare standardizată, reproductibilă a subiecţilor.

Chestionarul este conceput pentru a fi administrat de către un clinician cu experienţă. Pot fi folosite toate informaţiile disponibile (din documentele medicale, de la apropiaţii pacientului sau din observarea acestuia). Durata administrării este de aproximativ 60 minute pentru persoanele sănătoase, dar poate ajunge şi la 3 ore în cazul persoanelor cu modificări psihopatologice importante.

Fidelitatea legată de evaluatori este bună, iar fidelitatea test-retest depăşeşte 0,60.

Interviul clinic structurat pentru tulburările de personalitate de pe axa II a DSM-IV (SCID-II)

Interviul clinic structurat pentru tulburările de personalitate de pe Axa I a DSM-IV *(Structured Clinical Interview for Axis II DSM IV Disorder, SCID-II)* este omologul SCID-II pentru diagnosticarea tulburărilor de personalitate. Versiunea iniţială a fost dezvoltată la mijlocul anilor '90 pentru DSM III-R. Versiunea curentă se raportează la DSM-IV. SCID-II este organizat în funcţie de tulburări şi include toate cele 10 tulburări de personalitate incluse în DSM-IV plus două anexe.

În general, la începutul evaluării subiectul completează un chestionar de autoevaluare de 119 itemi pentru a elimina secţiunile care nu sunt necesare. Fiecare item corespunde unui criteriu DSM-IV specific tulburărilor de personalitate. Chestionarul propriu-zis SCID-II cuprinde 2 întrebări cu răspuns tip „da" sau „nu" pentru fiecare criteriu DSM. Pentru fiecare răspuns „da" pacientul trebuie să furnizeze exemple din viaţa personală. Pe baza răspunsurilor fiecare item este scorat cu 1 pentru fals, 2 pentru parţial adevărat, 3 pentru adevărat.

Chestionarul de *screening* necesită aproximativ 20 minute pentru administrare, iar interviul în jur de o oră. SCID-II trebuie administrat de clinicieni cu studii doctorale şi instruiţi pentru această formă de testare. Este disponibilă, de asemenea, o formă de administrare şi scorare computerizată.

Validitatea SCID-II este dificil de determinat, deoarece concordanţa cu rezultatele evaluării clinice este modestă.

Oferind o evaluare standardizată şi cuprinzătoare a SCID-II este util în cercetarea medicală, în clinică dar şi în examinarea medico-legală.

SCALE UTILIZATE PENTRU EVALUAREA DEPRESIEI

Inventarul pentru depresie Beck (BDI)

Inventarul pentru depresie Beck *(Beck Depression Inventory, BDI)* elaborat în 1961 de AT Beck şi revizuit în 1971 (BDI-1A), respectiv în 1996 (BDI - II) reprezintă standardul de aur în rândul scalelor autoadministrate de evaluare a depresiei.

Conceput iniţial pentru a detecta, evalua şi monitoriza simptomele depresive în rândul persoanelor internate într-un centru de sănătate mintală, BDI este în prezent, utilizat şi ca instrument de *screening* pentru simptomele depresive în cadrul îngrijirii primare. Aplicarea acestui test durează între 5 şi 10 minute şi poate fi integrată ca parte a examenului psihologic sau medical.

BDI este frecvent folosit în cercetările medicale precum şi ca metodă de evaluare a eficienţei medicaţiei sau psihoterapiei în tratamentul depresiei.

BDI - II este compatibil cu criteriile DSM IV - TR pentru depresie şi acoperă cele mai recente două săptămâni. Chestionarul cuprinde 21 de itemi care vizează simptome depresive ca: tristeţea, sentimentele de vinovăţie, pierderea interesului, retragerea socială şi ideaţia suicidară. Itemii sunt scoraţi pe o scală de 4 puncte care reflectă gradul de severitate a simptomului (de la 0 – absenţa simptomului la 3 – intensitatea maximă). 2 itemi permit respondentului să indice dacă au existat variaţii în sens crescător sau descrescător ale somnului şi apetitului alimentar (spre deosebire de BDI -1A care nu evaluează simptomele depresive atipice).

Scorare:

Fiecare item primeşte între 0 şi 3 puncte, obţinându-se în final un scor cuprins între 0 şi 63. În cazul în care respondentul a încercuit două sau mai multe răspunsuri, se ia în consideraţie valoarea cea mai mare.

Severitatea depresiei este apreciată raportând scorul obţinut la următoarele intervale:

0-13 – depresie minimă,
14-19 – depresie uşoară,
20-28 – depresie moderată,
29-63 – depresie severă.

Principala limită a acestui instrument este reprezentată de susceptibilitatea răspunsurilor de a fi influenţate de dezirabilitatea socială. De asemenea, BDI a fost criticat pentru capacitatea scăzută de a discrimina între depresie şi anxietate. Autorii au raportat o consistenţă internă medie a scorurilor totale de 0,86 pentru pacienţii cu afecţiuni psihiatrice.

Date fiind dimensiunea redusă, uşurinţa administrării şi calităţile sale psihometrice, Inventarul pentru depresie Beck rămâne unul dintre cele mai populare instrumente de evaluare a depresiei.

Scala pentru depresie Carrol (CDS - R, CSR)

Scala pentru depresie Carroll *(Carroll Depression Scale CDS-R, CRS)* a fost imaginată de Carroll şi colaboratorii pentru a măsura severitatea depresiei la adulţi. Este folosită la pacienţii cu tulburare depresivă majoră, distimie, tulburare depresivă cu elemente psihotice şi la cei cu depresie cu elemente atipice. Acest instrument prezintă utilitate şi în evaluarea răspunsului la tratamentul antidepresiv.

CDS - R este un instrument de auto-evaluare cu 61 de itemi, la care subiectul trebuie să răspundă cu „Da" sau „Nu". Durata administrării este de 20 minute. Există şi o versiune prescurtată a scalei, folosită ca instrument de screening pentru simptomele depresive, care necesită pentru administrare aproximativ 5 minute. Este disponibilă, de asemenea, o formă de administrare şi scorare computerizată.

CDS-R prezintă corelaţii semnificative cu alte scale folosite frecvent pentru evaluarea depresiei, cum ar fi HAM - D sau BDI. A fost raportat un coeficient de corelaţie al CDS - R cu HAM - D de 0,71 şi un coeficient de corelaţie al CDS - R cu BDI de 0,86.

Scala pentru depresie Hamilton (HAM - D)

Scala pentru depresie Hamilton *(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS sau HAM - D)* a fost creată pentru a măsura severitatea simptomelor depresive la persoanele diagnosticate cu o tulburare depresivă. Concepută de M. Hamilton în 1960, scala are în prezent numeroase versiuni cum ar fi HAM - D7, HAM - D17, HAM - D21, HAM - D24 sau HAM - D29. Versiunea originală (HAM-D17) este şi în prezent cea mai utilizată.

Acest instrument este folosit pentru a estima severitatea simptomelor depresive atât la copii, cât şi la adulţi, atât în cazul tulburărilor depresive, cât şi în cazul altor tulburări mintale cum ar fi tulburările bipolare sau schizofrenia. În cazul pacienţilor cu schizofrenie sau cu tulburare bipolară se recomandă utilizarea concomitentă a scalelor specifice acestor tulburări: BPRS, PANSS, YMRS. HAM - D este deseori folosită pentru a măsura eficienţa medicaţiei psihotrope sau a psihoterapiei în tratarea depresiei reprezentând, din acest punct de vedere, un instrument standard în cercetarea medicală. HAM - D este mai puţin utilă la pacienţii vârstnici şi la cei cu afecţiuni somatice, simptomatologia somatică prezentă la aceştia putând interfera cu rezultatul testării.

HAM - D este o scală administrată şi scorată de către clinician sau de un intervievator instruit pentru această formă de testare. Deşi a fost iniţial concepută sub forma unui interviu structurat, în prezent există ghiduri pentru realizarea unui interviu semistructurat. Evaluarea se face pe baza interviului clinic, dar pot fi utilizate şi informaţii obţinute de la membrii familiei, prieteni, membrii echipei medicale care

tratează pacientul etc. Administrarea durează 20-30 minute şi sunt evaluate simptomele din ultimele 7 zile.

HAM - D17 conţine 17 itemi care reflectă: dispoziţia depresivă, sentimentele de vinovăţie, ideaţia sau comportamentul suicidar, insomnia, dificultăţile în funcţionarea profesională sau în alte activităţi, inhibiţia psihomotorie, agitaţia, anxietatea psihică şi somatică, simptome gastrointestinale, simptome somatice generale, simptome genitale, hipocondria, pierderea în greutate şi *insight*-ul afecţiunii. Pentru evaluarea dispoziţiei depresive, Hamilton consideră că evaluatorul trebuie să caute prezenţa sentimentelor de tristeţe, inutilitate, pesimism în legătură cu viitorul şi tendinţa de a plânge uşor. Pentru a evalua comportamentul suicidar, intervievatorul trebuie să investigheze existenţa ideaţiei suicidare, dar şi a tentativelor de suicid.

Comparativ cu HAM-D17, HAM-D21 conţine 4 itemi adiţionali: variaţia diurnă a dispoziţiei, derealizarea, ideile paranoide şi ideile obsesive. Aceşti itemi nu măsoară însă intensitatea depresiei şi sunt rar întâlniţi în sindromul depresiv, de aceea HAM D 21 este folosită mai frecvent în cercetare decât în practica clinică.

HAM - D7 reprezintă varianta prescurtată a HAM - D17. A fost concepută pentru a fi folosită în cadrul asistenţei primare, durata sa de administrare fiind de 7-10 minute. Conţine itemii: dispoziţie depresivă, sentimente de vinovăţie, suicid, muncă şi activitate, anxietate psihică, anxietate somatică şi simptome somatice generale.

Scorare pentru versiunea HAM D17:

9 din cei 17 itemi itemi sunt scoraţi pe o scală de 5 puncte, de la 0 la 4. Unde: 0 – reprezintă absenţa simptomului evaluat; 1 – indică dubii referitoare la prezenţa simptomului; 2 – intensitatea uşoară a simptomului; 3 – intensitatea moderată a simptomului; 4 – intensitatea severă a simptomului. Ceilalţi 8 itemi sunt scoraţi pe o scală de 3 puncte de la 0 la 2 unde 0 – reprezintă absenţa simptomului evaluat; 1 – indică dubii referitoare la prezenţa simptomului; 2 – prezenţa clară a simptomului. Astfel, scorul final, obţinut prin însumarea punctajelor tuturor item-ilor, este cuprins între 0 şi 54, severitatea depresiei fiind apreciată astfel:

0-7 – absenţa depresiei,

8-14 – depresie uşoară,

15-22 – depresie moderată,

≥ 23 – depresie severă.

Pentru includerea în studiile clinice este necesar un scor de minimum 20.

Scorare pentru versiunea HAM D7:

6 itemi sunt scoraţi pe o scală de 5 puncte, de la 0 la 4. Unde: 0 - reprezintă absenţa simptomului evaluat; 1 – indică dubii referitoare la prezenţa simptomului; 2 – intensitatea uşoară a simptomului; 3 – intensitatea moderată a simptomului; 4 – intensitatea severă a simptomului. 1 item este pe o scală de 3 puncte de la 0 la 2 unde 0 - reprezintă absenţa simptomului evaluat; 1 – indică dubii referitoare la prezenţa simptomului; 2 – prezenţa clară a simptomului. Astfel, scorul final obţinut prin însumarea punctajelor tuturor itemilor este cuprins între 0 şi 26. Un scor de 0-3 indică remisiunea clinică, fiind echivalent unui scor de 0-7 pentru HAM - D17.

Limitele HAM-D sunt reprezentate de faptul că nu evaluează simptomele atipice (de ex., hiperfagia, hipersomnia) şi nici alte simptome depresive specifice (cum ar fi scăderea stimei de sine, sentimentele de inferioritate). Fiind elaborat înaintea apariţiei DSM - IV acest chestionar nu cuprinde simptome care fac parte din criteriile necesare diagnosticului tulburărilor depresive. De asemenea, deoarece anxietatea este explicit evaluată cu această scală, nu pot fi totdeauna diferenţiate simptomele datorate anxietăţii de cele datorate depresiei. Datorită faptului că HAM-D este administrată şi scorată de către un intervievator, există un grad crescut de subiectivitate în interpretarea răspunsurilor, acest aspect putând influenţa scorul final. Din acest motiv, unele persoane preferă folosirea scalelor autoadministrate.

Fidelitatea legată de evaluatori variază între 0,87 şi 0,95. Validitatea scalei este aparent înaltă.

Scala pentru depresie Montgomery - Åsberg (MADRS)

Elaborată de Stuart Montgomery şi Marie Åsberg în anul 1979, Scala pentru depresie Montgomery – Åsberg (*Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale,* MADRS) este o scală sensibilă la schimbare, utilă pentru decelarea celor mai mici modificări clinice produse sub acţiunea medicaţiei antidepresive. A fost concepută cu scopul de a avea sensibilitatea şi acurateţea necesară studiilor clinice.

MADRS poate fi administrată de medici psihiatri, psihologi sau de alte persoane instruite pentru această formă de testare. Durata administrării este de 5-10 minute. Sunt evaluate simptomele dintr-un interval de timp precedent administrării, a cărui durată poate fi stabilită de intervievator. Astfel poate fi evaluată de exemplu, simptomatologia depresivă din ultimele 3 zile sau din ultima săptămână, o condiţie obligatorie fiind înregistrarea testării.

Scala se aplică sub forma unui interviu structurat care conţine întrebări cu caracter general, dar şi întrebări ţintite. Pot fi utile şi informaţiile obţinute de la aparţinători sau de la personalul medical.

Chestionarul conţine 10 itemi: tristeţe aparentă, tristeţe afirmată, stare de tensiune interioară, perturbarea duratei somnului, reducerea apetitului, dificultăţi de concentrare, oboseală, insensibilitate/labilitate afectivă, gânduri pesimiste, gânduri de suicid. 9 dintre aceşti itemi au la bază relatările subiectului. Itemul tristeţe aparentă este cotat pe baza observării pacientului de către evaluator.

Scorare

Fiecare din cei 10 itemi sunt cotaţi pe o scală de 7 puncte (de la 0 la 6), în funcţie de frecvenţa şi severitatea simptomului evaluat. 0 – semnifică absenţa simptomului, iar 9 – frecvenţa şi intensitatea maximă. În cadrul chestionarului sunt clar definite scorurile 0, 2, 4, şi 6, scorurile 1, 3, 5 fiind considerate trepte

intermediare. Prin însumarea scorurilor la itemi se obţine scorul final care variază între 0 şi 60.

Severitatea depresiei este estimată în funcţie de următoarele intervale:

0-6 – absenţa depresiei,

7-19 – depresie uşoară,

20-34 – depresie medie,

35-60 – depresie severă.

Scorurile MADRS prezintă corelaţii semnificative cu scorurile HAM - D. Fidelitatea legată de evaluatori variază între 0,89 şi 0,97.

Avantajele acestei scale sunt reprezentate de precizia cu care măsoară modificările simptomatologiei şi de fiabilitatea crescută datorată numărului redus de itemi şi timpului scurt de administrare. Deoarece nu conţine itemi care să evalueze simptomele somatice, MADRS poate fi folosită în evaluarea depresiei la pacienţii cu tulburări psihosomatice.

Scala pentru depresie Zung (Zung SDS)

Scala pentru depresie Zung *(Zung Self-Rating Depression, Zung SDS)* a fost creată în anul 1965 ca o scală de autoevaloare a simptomelor depresive. Este un instrument de apreciere a severităţii depresiei. Deşi a fost folosită pentru urmărirea pacienţilor în studiile clinice, sensibilitatea slabă la schimbare (sub tratament) a făcut din Zung SDS un instrument de rezervă pentru evaluarea modificărilor simptomatologice. Este, de asemenea, utilizată ca instrument de screening pentru depresie în rândul pacienţilor din ambulator şi în rândul populaţiei generale.

Instrumentul se administrează sub forma unui chestionar. Majoritatea persoanelor pot completa această scală în 5-10 minute. Instructajul este minim, însă unii pacienţi nu reuşesc să completeze răspunsurile fără ajutorul evaluatorului. Indecizia, lentoarea sau dificultăţile de concentrare ale subiectului interferă semnificativ cu precizia scalei. Evaluarea se raportează la perioada de o săptămână anterioară evaluării.

Scala conţine 20 de itemi care vizează simptome afective, cognitive şi somatice prezente în depresie: dispoziţie depresivă, variaţii diurne ale dispoziţiei, anhedonie, plâns facil, iritabilitate, anxietate, pesimism, ideaţia suicidară, indecizie, scăderea capacităţii de concentrare, dificultăţi în realizarea sarcinilor, stimă de sine scăzută, scăderea satisfacţiei de viaţă, insomnie, apetit alimentar, scădere ponderală, palpitaţii, oboseală, constipaţie şi scăderea libidoului.

Scorare

Subiecţii sunt rugaţi să evalueze fiecare item pe o scală de la 1 la 4 în funcţie de frecvenţa simptomului (1 – niciodată sau rar; 2 – uneori; 3 – o bună parte din timp; 4 – majoritatea timpului). Jumătate din itemi sunt scoraţi pozitiv, iar cealaltă jumătate

sunt scoraţi negativ. Itemii pozitivi trebuie inversaţi pentru a obţine scorul final. Valoarea obţinută prin însumarea scorurilor la itemi se înmulţeşte cu 100 şi se împarte la 80. Rezultatul obţinut reprezintă scorul final (SDS Index).

Severitatea depresiei se apreciază astfel:

< 50 – absenţa depresiei,

50-59 – depresie uşoară,

60-69 – depresie medie,

> 70 – depresie severă.

Principalul dezavantaj al scalei îl reprezintă lipsa itemilor de evaluare a simptomelor atipice ale depresiei.

TESTE ŞI SCALE UTILIZATE ÎN EVALUAREA MANIEI

Scala Young de evaluare a maniei (YMRS)

Scala Young *(Young Mania Rating Scale, YMRS)* este cea mai utilizată scală de evaluare a simptomelor maniacale. Ea a fost creată în anul 1978 de Young şi colab. pentru a evalua severitatea simptomelor maniacale şi pentru a monitoriza răspunsul la tratament. Itemii scalei reflectă simptomatologia prezentă atât în formele uşoare, cât şi în cele severe ale maniei. Poate fi folosită atât în tulburarea bipolară I, cât şi în tulburarea bipolară II. Deoarece nu evaluează simptomele depresive, în prezenţa episoadelor mixte, se recomandă administrarea concomitentă a unei scale pentru depresie cum ar fi HAM - D sau MADRS.

Informaţiile necesare pentru completarea chestionarului sunt obţinute atât din relatările pacientului, cât şi din observarea atentă a acestuia, de aceea se recomandă ca YMRS să fie completat de medici sau de asistente medicale cu experienţă în practica psihiatrică. Completarea durează 10-20 minute. Pacientului i se cer informaţii despre simptomatologia prezentă în intervalul de 48 ore anterior examinării.

Scala cuprinde 11 itemi: dispoziţie crescută, creşterea energiei sau a activităţii motorii, interesul sexual, somn, iritabilitate, vorbire (ritm şi cantitate), afectarea gândirii – limbajului, conţinut, comportament disruptiv-agresiv, aspect şi *insight*.

Scorare

Patru dintre itemi sunt cotaţi pe o scală de la 0 la 8, restul itemilor fiind cotaţi pe o scală de la 0 la 4. Scorul total variază între 0 şi 60. Un scor ≤ 12 indică remisiunea simptomelor. Autorii recomandă scoruri - prag pentru evaluarea severităţii maniei:

≤ 12 – absenţa maniei,

13-19 – manie minimă,

20-25 – manie uşoară,

26-37 – manie moderată,

≥ 38 – manie severă.

Autorii au raportat o fidelitate legată de evaluatori de 0,97-0,98 atunci când este administrată de psihiatri.

YMRS este utilă pentru urmărirea răspunsului la tratament în studiile clinice, dar şi pentru monitorizarea recăderilor la pacienţii trataţi sau netrataţi.

SCALE UTILIZATE ÎN EVALUAREA TULBURĂRILOR ANXIOASE

Scala de anxietate Hamilton (HAM-A)

Scala de anxietate Hamilton *(Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS* sau *HAM - A)* este una dintre primele scale (1959) elaborate pentru a cuantifica severitatea simptomelor anxioase. Ea nu măsoară o anumită entitate clinică, ci furnizează o evaluare globală a anxietăţii. Este utilă atât în practica clinică, cât şi în cercetare.

HAM - A este administrată de un evaluator cu experienţă clinică, sub forma unui interviu semistructurat. Completarea chestionarului necesită 10-15 minute.

Scala conţine 14 itemi care măsoară atât anxietatea psihică (dispoziţie anxioasă, frică, dificultate de concentrare, tensiune psihică, dispoziţie depresivă), cât şi simptomele somatice (insomnie, tensiune musculară, modificări senzoriale, simptome gastrointestinale, cardiovasculare, genitourinare, respiratorii, vegetative). Ultimul item este completat de evaluator pe baza observării comportamentului pacientului pe parcursul interviului. Evaluarea se bazează pe simptomatologia din ultima săptămână.

Scorare

Fiecare item este evaluat pe o scală de 5 puncte de la 0 (absenţa simptomelor anxioase) la 4 (simptome severe, disabilitante). Scorul obţinut prin însumarea răspunsurilor la itemi este cuprins între 0 şi 56. Un scor de 14 indică o anxietate semnificativă. Persoanele cu tulburări anxioase (cum ar fi tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea de panică) obţin scoruri mai mari de 20, iar persoanele sănătoase obţin scoruri în jurul valorii 5.

Severitatea simptomelor este estimată astfel:

0-17 – anxietate uşoară,

18-24 – anxietate moderată,

25-30 – anxietate severă.

HAM - A are o consistenţă internă bună cu un indice Cronbach alfa de 0,79-0,86. A fost raportată o fidelitate test-retest de 0,64.

Limitele acestui instrument sunt reprezentate de capacitatea discriminativă redusă între anxietate şi depresie, definirea vagă a simptomelor somatice, care se pot confunda în studiile clinice cu reacţiile adverse la tratament şi de definirea inconsistentă a simptomelor cognitive.

Scala de anxietate şi depresie (HADS)

Scala de anxietate şi depresie *(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)* a fost construită la începutul anilor '80 de Zigamond şi Snaith pentru screening-ului simptomelor depresive şi anxioase la pacienţii cu afecţiuni somatice. Ea este utilă şi în evaluarea severităţii simptomatologiei la pacienţii cu afecţiuni psihiatrice.

HADS este un instrument de autoevaluare raportat la perioada de 7 zile anterioare examinării. Completarea chestionarului necesită mai puţin de 5 minute.

Scala este alcătuită din 14 itemi împărţiţi în două subscale de 7 itemi: HADS - D (pentru evaluarea simptomelor depresive) şi HADS-A (pentru evaluarea simptomelor anxioase). Ambele subscale omit simptomele somatice pentru a evita rezultatele fals-pozitive. Fiecare item este scorat pe o scală de la 0 la 3 în funcţie de severitatea şi frecvenţa simptomelor. HADS - D vizează, în principal, evaluarea anhedoniei, depresia asociată cu anhedonie fiind considerată de autorii scalei responsivă la antidepresive.

Scorare

Se însumează răspunsurile la itemi separat pentru fiecare din cele două subscale: HADS -D şi HADS-A. Scorurile variază între 0 şi 21 atât pentru simptomele depresive, cât şi pentru cele anxioase. Severitatea simptomelor este apreciată pentru fiecare subscală astfel:

0-7 – scor în limite normal,
8-10 – simptome uşoare,
11-14 – simptome moderate,
15-21 – simptome severe.

Un scor mai mare de 11 poate indica prezenţa unei tulburări afective.

HADS reprezintă un instrument concis şi foarte util în screening-ul simptomelor depresive şi anxioase la pacienţii cu boli somatice.

Scala de anxietate socială Liebowitz (LSAS)

Scala de anxietate socială Liebowitz *(Liebowitz Social Anxiety Scale, LSAS)* este o scală foarte populară, concepută de Michael Liebowitz în 1987. A fost construită pentru a măsura frica şi evitarea la pacienţii cu fobie socială.

Există mai multe versiuni ale scalei: LASA-Self-Report (permite autoevaluarea subiectului), LASA - *Clinician-Administered* (versiunea pentru clinicieni) şi LASA - *Children and Adolescents* (pentru copii şi adolescenţi).

Instrumentul conţine 24 de itemi. Fiecare item constă într-o situaţie dată, cum ar fi de exemplu: a vorbi la telefon în public, a participa la discuţii în grupuri restrânse, a participa la petreceri, a întâlni persoane necunoscute, a vorbi cu autorităţile, a mânca în public sau a vorbi în public. La fiecare item, persoana evaluată trebuie să acorde un scor pentru frică (de la 0 la 3: absentă, uşoară, moderată, severă) şi un scor pentru evitare (de la 0 la 3: niciodată, ocazional, adesea, de obicei). Durata de administrare este de 20-30 minute.

LSAS poate fi împărţită în 2 subscale: interacţiunea socială (11 itemi) şi performanţă (13 itemi). Cele 2 subscale pot fi împărţite mai departe în 4 subscale care vizează anxietatea de performanţă, evitarea performanţei, anxietatea socială şi evitarea socială.

Scorare

Prin însumarea răspunsurilor la itemi, scala furnizează pe lângă scorul total, alte 6 scoruri pentru: frica de interacţiune socială, frica de acţiune în context social, evitarea interacţiunii sociale, evitarea acţiunii, un scor subtotal pentru frică şi un scor subtotal pentru evitare. În funcţie de scorul total, severitatea afecţiunii poate fi apreciată astfel:

55-65 – fobie socială moderată,
65-80 – fobie socială marcată,
80-95 – fobie socială severă,
> 95 – fobie socială foarte severă.

LSAS este un instrument fidel, valid şi sensibil la modificările induse de tratamentul medicamentos. Consistenţa internă a scalei este bună, cu un indice Cronbach alfa de 0,82-0,92.

Scala a fost mult utilizată în studiile farmacologice pentru tulburarea de anxietate socială. Principala limită a acestui instrument este reprezentată de lipsa de evaluare a simptomelor cognitive.

Inventarul obsesivo-compulsiv Maudsley (MOCI)

Inventarul obsesivo-compulsiv Maudsley *(Maudsley Obsessional Compulsive Inventory, MOCI),* creat de Hodgson şi Rachman în anul 1977, este un instrument de autoevaluare a ritualurilor şi comportamentelor obsesivo-compulsive. Simptomele indicate de cei 30 de itemi ai scalei sunt grupate în 4 subscale care decelează: obsesiile şi compulsiile de spălare, verificare, lentoare şi dubiu.

Fiecare item conţine o afirmaţie cum ar fi, de exemplu: „Principala mea problemă este verificatul repetat" sau „Îmi ia foarte mult timp să mă spăl dimineaţa".

La fiecare afirmaţie, persoana evaluată trebuie să răspundă cu A (adevărat) sau F (fals). Subiectul este instruit să nu acorde foarte mult timp completării chestionarului. Durata de administrare este de aproximativ 5 minute.

Scorare

Pentru fiecare item la care s-a răspuns cu A se acordă 1 punct, iar pentru itemii la care s-a răspuns cu F se acordă 0 puncte. Scorul total variază între 0 şi 30.

Scorul total a demonstrat proprietăţi psihometrice bune în ciuda fidelităţii controversate a subscalelor.

Acest instrument este util pentru diferenţierea pacienţilor obsesionali de persoanele normale din grupul de control, precum şi pentru diferenţierea persoanelor cu anorexie de persoanele cu tulburări anxioase. Totuşi, MOCI nu reuşeşte să diferenţieze pacienţii cu tulburare obsesivo-compulsivă de pacienţii cu depresie.

MOCI este un instrument de dimensiuni reduse, uşor de administrat.

Scala obsesivo-compulsivă Yale-Brown (Y - BOCS)

Scala obsesivo-compulsivă Yale-Brown *(Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS)* concepută de Goodman şi colab. (1989), reprezintă stardardul de aur în rândul scalelor administrate de clinician pentru evaluarea severităţii simptomelor la pacienţii cu TOC.

În prima etapă, se oferă pacientului o listă cu 64 de itemi în scopul identificării simptomelor obsesivo-compulsive. Această listă conţine 8 categorii de obsesii (obsesii agresive, obsesii de contaminare, obsesii sexuale, obsesii de tezaurizare/ salvare, obsesii religioase, obsesii de simetrie sau exactitate, obsesii somatice, diverse obsesii) şi 8 categorii de compulsii (compulsii de spălare/curăţare, compulsii de numărare, compulsii de verificare, ritualuri de repetare, compulsii de aranjare/ordonare, compulsii de tezaurizare/colectare, compulsii de control, diverse compulsii). I se cere apoi subiectului să se concentreze pe cele mai supărătoare 3 simptome.

Ulterior se administrează scala propriu-zisă, sub forma unui interviu semistructurat. Chestionarul este compus din 10 itemi: timpul ocupat de obsesii, interferenţa obsesiilor, distresul cauzat de obsesii, rezistenţa la obsesii, controlul obsesiilor, timpul ocupat de compulsii, interferenţa compulsiilor, distresul cauzat de compulsii, rezistenţa la compulsii şi controlul compulsiilor. Itemii sunt împăţiţi în două subscale: scala obsesiilor şi scala compulsiilor. Fiecare item este cotat pe o scală cu 5 trepte, de la 0 (fără simptome) la 4 (simptome severe), şi reflectă efectul cumulat al obsesiilor respectiv compulsiilor. Evaluarea itemilor trebuie făcută în forma propusă de autori, dar intervievatorul este liber să pună şi alte întrebări dacă este necesar. Durata testării este de 20-30 minute.

Scorare

Prin însumarea răspunsurilor la itemi se obţin scorurile pentru fiecare subscală în parte (de la 0 la 20) şi scorul total (de la 0 la 40). Un scor total ≥ 16 este considerat criteriu de includere pentru trialurile clinice.

Y - BOCS este o scală de dimensiuni reduse, uşor de administrat. Este folosită atât pentru aprecierea conţinutului şi a severităţii simptomelor obsesivo-compulsive, cât şi pentru evaluarea răspunsului la tratament.

Autorii au raportat o fidelitate legată de evaluatori de 0,72-0,89 şi o corelaţie intraclasă de 0,80.

Există şi alte versiuni ale scalei: scala pentru cumpărături de 10 itemi (YBOCS - SV – *shopping version*), scala pentru tulburarea dismorfică corporală de 12 itemi (BDD-YBOCS – *Body Dysmorphic Disorder*), scala pentru mari băutori de 10 itemi (YBOCS - hd – *havy drinkers*), scala pentru tricotilomanie de 10 itemi (YBOCS - TM), o versiune pentru copii (CY -YBOCS) şi o versiune de autoevaluare.

SCALE UTILIZATE PENTRU EVALUAREA PSIHOZELOR

Scala scurtă de evaluare psihiatrică (BPRS)

Scala scurtă de evaluare psihiatrică *(Brief Psychiatric Rating scale, BPRS)*, construită de Overal şi Gorham (1962), este un instrument folosit extensiv pentru măsurarea simptomelor psihotice şi nonpsihotice la pacienţi cu afecţiuni psihiatrice grave precum schizofrenia.

BPRS este o scală de observaţie, semistructurată, administrată de clinician. O parte din itemi se raportează la momentul evaluării „aici şi acum", iar restul acoperă simptome prezente în ultimele 2 săptămâni. Durata administrării este de 10-30 minute.

Scala prezintă mai multe variante, cea mai folosită fiind cea cu 18 itemi. Itemii au o definiţie destul de sumară, fără criterii operaţionale. Cu toate acestea, ei corespund consensului semiologic şi diagnostic larg acceptat internaţional. Ei sunt: 1 – preocupări somatice, 2 – anxietate, 3 – retragere emoţională, 4 – dezorganizare conceptuală, 5 – sentimente de vinovăţie, 6 – tensiune, 7 – manierisme şi posturi, 8 – grandoare, 9 – dispoziţie depresivă, 10 – ostilitate, 11 – suspiciozitate, 12 – comportament halucinator, 13 – inhibiţie motorie, 14 – necooperare, 15 – conţinut neobişnuit al gândirii, 16 – tocire afectivă, 17 – excitaţie şi 18 – dezorientare. O parte din itemi se raportează la momentul evaluării „aici şi acum", iar restul acoperă ultimele 72 de ore (2, 10, 11, 12, 16, 18).

Scorare

Itemii sunt evaluaţi pe o scală de 7 puncte, de la 1 (absenţa simptomului) la 7 (severitate extremă). Scorul final, obţinut prin însumare, variază între 18 şi 126.

Fidelitatea testului este bună, chiar excelentă dacă este administrat de evaluatori cu experienţă.

BPRS este util în monitorizarea răspunsului la tratament, frecvenţa evaluărilor fiind lăsată la latitudinea clinicianului. Scala a fost construită pentru pacienţii internaţi, dar poate fi folosită şi în cazul pacienţilor din ambulator.

Alte versiuni ale scalei sunt: BPRS-C (versiunea cu 21 de itemi pentru copii), BPR-NM (*nurses modified* – versiunea modificată pentru asistentele medicale), versiunea cu 24 de itemi.

Principala limită a scalei este reprezentată de ambiguitatea criteriilor pentru anumite grade de severitate care se pot suprapune în cazul itemilor vag definiţi. Avantajele scalei sunt date de dimensiunile reduse, uşurinţa administrării, răspândirea largă şi de validarea ştiinţifică riguroasă a proprietăţilor sale psihometrice.

Scala de evaluare a simptomelor pozitive şi negative (PANSS)

Scala de evaluare a simptomelor pozitive şi negative *(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)* a fost elaborată de Kay şi colab. (1987) pentru a măsura severitatea simptomatologiei la adulţii cu schizofrenie, tulburarea schizoafectivă şi alte psihoze. Ea reprezintă o adaptare a unor scale psihopatologice mai vechi printre care şi *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). O parte din itemii BPRS au fost preluaţi, într-o formă modificată în PANSS.

PANSS a fost construită pornind de la premisa că schizofrenia prezintă două sindroame distincte: un sindrom pozitiv şi un sindrom negativ. Itemii, în număr de 30, au fost aleşi astfel încât să acopere doar acele simptome care sunt lipsite de ambiguitate conceptuală, uşor de diferenţiat unele de altele şi care pot fi considerate primare, adică nu sunt trăsături derivate din alte modificări psihopatologice. Fiecare item este definit în detaliu şi este evaluat pe o scală cu 7 ancore, de la 1 (absent) la 7 (sever). Pentru o evaluare cât mai precisă, fiecare ancoră este la rândul său definită.

Scala este împărţită în trei subscale:

– *Subscala simptomelor pozitive (scala P)* cu 7 itemi: idei delirante, dezorganizare conceptuală, comportament halucinator, excitaţie, grandoare, suspiciozitate/persecuţie şi ostilitate.

– *Subscala simptomelor negative (scala N)* cu 7 itemi: tocire afectivă, retragere emoţională, raporturi interpersonale alterate, pasivitate/retragere socială, dificultăţi de abstractizare, lipsa de spontaneitate şi de fluenţă în conversaţie şi gândire stereotipă.

– *Subscala de psihopatologie generală (scala G)* cu 16 itemi: preocupări somatice, anxietate, sentimente de vinovăţie, tensiune, manierisme şi posturare, depresie, inhibiţie motorie, necooperare, conţinut neobişnuit al gândirii, dezorientare,

inatenţie, afectarea judecăţii şi insight, tulburări de voinţă, control scăzut al impulsurilor, preocupare şi evitare socială activă.

PANSS este administrat de clinician sau de un evaluator instruit pentru această formă de testare. Evaluarea se face pe baza unui interviu clinic semistructurat, dar pot fi utilizate şi informaţii obţinute de la membrii familiei sau membrii echipei medicale. Durata administrării este de aproximativ 30-40 minute, iar perioada evaluată este de o săptămână înaintea testării.

Autorii recomandă ca, anterior evaluării propriu-zise, să existe o discuţie de câteva minute cu pacientul despre boala sa, despre circumstanţele generale ale vieţii sale etc. pentru a-i oferi evaluatorului posibilitatea să observe comportamentul şi modul de gândire ale subiectului. Următorul pas ar trebui să fie administrarea chestionarului, iar ultima parte a evaluării ar trebui să se focalizeze pe domeniile în care pacientul a fost reticent sau ambivalent pentru a identifica conţinutul neobişnuit al gândirii, tulburările de conceptualizare sau ideile delirante ale pacientului.

Scorare

Scorul total, obţinut prin însumarea rezultatelor la itemi, este între 7 şi 49 pentru scala P, respectiv pentru scala N şi între 16 şi 112 pentru scala G. Autorii furnizează următoarele scoruri normative pentru cele trei subscale:

- 20 pentru scala P,
- 22 pentru scala N,
- 40 pentru scala G.

Poate fi calculat şi un scor compozit, prin scăderea scorului negativ din scorul pozitiv. Acest scor indică dacă predomină simptomele negative sau simptomele pozitive. Scorul compozit variază între - 42 (când există numai simptome negative) şi +42 (când există numai simptome pozitive).

Scala PANSS este standardul de aur pentru identificarea şi măsurarea severităţii simptomelor schizofreniforme. Ea este folosită atât în clinică, pentru evaluarea severităţii bolii, monitorizarea răspunsului la tratament şi a recăderilor, cât şi în trialurile clinice. Fidelitatea crescută şi acoperirea bună a simptomelor atât negative cât şi pozitive şi sensibilitatea la schimbare au făcut din această scală un instrument excelent pentru cercetarea psihofarmacologică.

Versiuni ale scalei: Kiddie-PANSS (versiunea pentru copii între 6 şi 16 ani), SCI-PANSS (*The Structured Clinical Interview of the Positive and Negative Syndrome* – versiunea sub forma unui interviu semistructurat).

Scala pentru evaluarea simptomelor negative (SANS)

Scala pentru evaluarea simptomelor negative *(Scale for Assessement of Negative Symptoms, SANS)* este un instrument cu 25 de itemi, conceput de N.

Andreasen în anul 1981 şi destinat măsurării simptomelor negative la pacienţii cu schizofrenie. Autorul recomandă folosirea SANS împreună cu SAPS *(Scale for Assessement of Positive Symptoms)*. Itemii sunt evaluaţi pe baza interviului clinic, observaţiei directe a pacientului şi a oricărei alte surse adiţionale de informaţii, inclusiv membrii familiei şi membrii echipei medicale.

SANS evaluează 5 domenii ale simptomatologiei negative: alogia, aplatizarea afectivă, avoliţia-apatia, anhedonia-asocialitatea şi atenţia. Itemii sunt scoraţi de la 0 la 5 (0 = absenţa simptomului şi 5 = simptom sever). Scorurile obţinute la SANS şi SAPS sunt împărţite în trei dimensiuni simptomatologice: psihoticism, simptome negative şi dezorganizare. Dimensiunea *psihoticism* include halucinaţiile şi ideile delirante; dimensiunea *simptome negative* include alogia, aplatizarea afectivă, avoliţia-apatia, anhedonia-asocialitatea, iar dimensiunea *dezorganizare* include comportamentul bizar, tulburări formale de gândire şi afect inadecvat. Deşi SANS a fost creat pentru a evalua simptomele negative din schizofrenie, scoruri înalte la anumiţi itemi pot fi obţinute şi de pacienţi cu alte tulburări mintale cum ar fi: tulburarea depresivă sau tulburările psihotice induse de substanţe.

Avantajele SANS includ uşurinţa administrării şi fidelitatea bine documentată.

SANS este utilizat pentru evaluarea severităţii simptomelor negative şi monitorizarea evoluţiei la pacienţii cu schizofrenie. Administrarea se face de către clinicieni instruiţi pentru această formă de testare, durata administrării fiind de 15-20 minute.

Acest instrument a demonstrat o consistenţă internă bună, cu un indice Cronbach alfa cuprins între 0,67 şi 0,90. Există, de asemenea, o corelaţie semnificativă între SANS şi itemii pentru simptome negative ai BPRS, respectiv ai PANSS.

Scala pentru evaluarea simptomelor pozitive (SAPS)

Scala pentru evaluarea simptomelor negative *(Scale for Assessement of Negative Symptoms, SANS)* este un instrument cu 34 de itemi, conceput de N. Andreasen în anul 1984 pentru evaluarea simptomelor pozitive la pacienţii cu schizofrenie. Autorul recomandă folosirea SAPS împreună cu SANS *(Scale for Assessement of Negative Symptoms)*.

SAPS este administrat de un clinician sub forma unui interviu clinic general plus o serie de întrebări standard. Adiţional pot fi folosite şi informaţii furnizate de membrii familiei sau membrii echipei medicale. Durata administrării este de 15-20 minute.

SAPS evaluează simptomele pozitive în detaliu (de ex., halucinaţiile sunt vizate de 6 itemi). Itemii sunt grupaţi în următoarele categorii: halucinaţii, idei delirante, comportament bizar, tulburări formale de gândire pozitive. Itemii sunt scoraţi de la 0 la

5 (0 = absenţa simptomului şi 5 = simptom sever). Scorurile obţinute la SANS şi SAPS sunt împărţite în trei dimensiuni simptomatologice: psihoticism, simptome negative şi dezorganizare. Dimensiunea *psihoticism* include halucinaţiile şi ideile delirante; dimensiunea *simptome negative* include alogia, aplatizarea afectivă, avoliţia-apatia, anhedonia-asocialitatea, iar dimensiunea *dezorganizare* include comportamentul bizar, tulburări formale de gândire şi afect inadecvat. Ca instrument de cercetare SAPS este mai puţin utilizat decât SANS.

SAPS este utilizat pentru evaluarea severităţii simptomelor negative şi monitorizarea evoluţiei la pacienţii cu schizofrenie.

Fidelitatea legată de evaluatori este, în general bună. Indicele kappa pentru majoritatea itemilor variază între 0,7 şi 1,00.

SCALE UTILIZATE ÎN EVALUAREA INSIGHT-ULUI

INVENTARUL DE EVALUARE A INSIGHT-ULUI (SAI)

Inventarul de evaluare a *insight*-ului *(Schedule for Assessment of Insight, SAI)*, conceput de A. David, este o scală cu trei itemi care evaluează *insight*-ul la pacienţii cu tulburări psihotice. SAI evaluează *insight*-ul în funcţie de trei dimensiuni: 1. Recunoaşterea bolii mintale, 2. Abilitatea de a recunoaşte evenimentele anormale (de ex., halucinaţiile) ca fiind patologice, 3. Complianţa la tratament. Răspunsurile sunt apreciate de la 0 la 2 (0 = niciodată şi 2 = adesea). Scala este administrată de clinician, durata administrării fiind de aproximativ 10 minute.

SAI prezintă avantajul uşurinţei de administrare.

Există şi o variantă extinsă a SAI care cuprinde şi conştientizarea schimbării.

SAI este utilizat pentru evaluarea tulburărilor psihotice.

SAI prezintă o corelaţie de 0,527 cu BPRS.

SCALE CARE EVALUEAZĂ SATISFACŢIA PACIENTULUI FAŢĂ DE TRATAMENT

Chestionarul satisfacţiei pacientului (PSQ)

Chestionarul satisfacţiei pacientului *(The Patient Satisfaction Questionnaire, PSQ)*, elaborat de J.E. Ware şi colab., este o scală care măsoară satisfacţia pacien-

ilor legată de îngrijirea medicală. Există şi alte versiuni ale PSQ: PSQ-II (Ware, 1984) şi PSQ-III (Marshall, 1993). PSQ - II conţine 55 de itemi, iar versiunea PSQ - III conţine 50 itemi. PSQ evaluează gradul de satisfacere legată de serviciile medicale şi include o varietate de subscale. Avantajul PSQ este reprezentat de uşurinţa administrării.

PSQ - II: consistenţa internă este bună pentru 18 subscale (cu un indice Cronbach α cuprins între 68 şi 72), pentru una dintre subscale indicele Cronbach α este sub valoarea recomandată de 0,5.

PSQ - III: consistenţa internă pentru 7 subscale variază între 0,82 şi 0,88 (indicele Cronbach α).

SCALE CARE EVALUEAZĂ CALITATEA VIEŢII

Intervlul de calitate a vieţii Lehman (QOLI)

Interviul de calitate a vieţii Lehman *(Lehman Quality of Life Interview, QOLI)* a fost folosit iniţial de Lehman în anul 1983 într-un studiu pe pacienţi cu afecţiuni grave din centrele de îngrijire din Los Angeles. QOLI este o scală foarte folosită şi bine validată. O limită a scalei este reprezentată de lungimea relativ mare, necesitând aproximativ 45 minute pentru administrare.

QOLI este un interviu structurat administrat de un intervievator format pentru această formă de testare. Conţine 153 de itemi. Scopul administrării este să evalueze calitatea vieţii persoanelor cu tulburări mintale severe din două perspective: 1) Experienţa personală (calitatea obiectivă a vieţii); 2) Sentimentele asociate cu această experienţă (calitatea subiectivă a vieţii).

Scala include mai multe aspecte: situaţii de viaţă, relaţii familiale, relaţii sociale, activităţi recreative, finanţe, probleme legale şi de siguranţă, muncă şi alcool, sănătate, religie, vecini.

Conform autorului, scala prezintă o bună consistenţă internă cu un scor de 0,85 pentru scalele de satisfacţie a vieţii şi un scor de 0,68 pentru scalele de calitate obiectivă a vieţii. Fidelitatea test, retest este foarte bună.

Scala de calitate a vieţii

Scala de calitate a vieţii a lui D.W. Heinrichs şi W.T. Carpenter a fost dezvoltată în cadrul Centrului de Cercetări în Psihiatrie Maryland din Baltimore. Este o scală cu 21 de itemi care, pe lângă calitatea vieţii, evaluează şi simptomele negative din

schizofrenie, utilizând un interviu semistructurat. Scala a fost larg folosită în evaluarea tratamentului schizofreniei atât la pacienţii spitalizaţi cât şi la cei trataţi în ambulator.

Itemii sunt organizaţi în patru categorii care vizează funcţionarea fizică, rolul ocupaţional, relaţiile interpersonale şi funcţionarea psihologică. Aceste patru categorii sunt:

- procesele intrapsihice
- relaţiile interpersonale
- rolul instrumental
- obiecte şi activităţi comune.

Fiecare item este apreciat pe o scală în 7 trepte.

Scala evaluează calitatea vieţii la pacienţii cu schizofrenie.

Fidelitatea între evaluatori este foarte bună, iar corelaţia intraclasă este excelentă. Există o corelaţie bună cu QOLI.

Durata administrării este de 30-45 minute.

SCALE DE EVALUARE A ADICŢIILOR

Indexul de severitate a adicţiilor

Indexul de severitate a adicţiilor *(Addiction Severity Index, ASI)* a fost dezvoltat de AT Mc Lellan şi colaboratorii pentru a aduce informaţii despre ariile de activitate ale individului care contribuie la abuzul de substanţe. ASI evaluează şapte arii de activitate incluzând starea de sănătate, locul de muncă şi reţeaua de suport, uzul de droguri, uzul de alcool, statutul legal, statutul social/familial şi starea psihică. Fiecare arie este examinată separat pentru identificarea simptomelor.

Evaluarea severităţii este reprezentată de estimările cu privire la nevoia de tratament a pacientului în fiecare domeniu. Intervalul scalei merge de la 0 (lipsa necesităţii de tratament) la 9 (necesitatea tratamentului pentru a interveni în situaţii care ameninţă viaţa pacientului). Evaluarea se raportează la ultimele 30 de zile. Scala conţine 142 de itemi care vizează, pe lângă cele şapte arii de activitate, şi informaţii demografice generale.

ASI este un chestionar aplicat de către clinician, durata sa de administrare fiind de 60 minute. Aplicarea este urmată de un interviu cu o durată de 15-20 minute.

ASI este folosit pentru a evalua severitatea şi natura problemelor/simptomelor ca rezultat al abuzului de substanţe.

Validitatea ASI a fost demonstrată prin multiple testări.

Alte scale de evaluare a adicţiilor: *Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), CAGE Questionnaire* şi *Michigan Alcohol Screening Test (MAST)* sunt prezentate în capitolul de adicţii.

SCALE DE EVALUARE A RISCULUI SUICIDAR

Scala de probabilitate a suicidului (SPS)

Scala de probabilitate a suicidului *(Suicide Probability Scale, SPS)*, concepută de J.G. Cull şi W.S. Gill, este o scală de autoadministrare cu 36 de itemi utilizată pentru a evalua riscul suicidar la adolescenţi şi adulţi. Fiecare item al SPS este o afirmaţie care descrie un sentiment sau un comportament. Subiecţilor li se cere să evalueze cât de frecvent a fost adevărată fiecare afirmaţie pe o scală cu 4 puncte. Scala furnizează un scor total şi scoruri pentru patru subscale: disperare, ideaţie suicidară, autoevaluare negativă şi ostilitate. Pentru aprecierea riscului suicidar administrarea SPS nu este suficientă, fiind necesară o evaluare clinică completă.

Consistenţa internă a scalei este bună cu $\alpha = 0,93$ pentru scorul total, iar pentru subscale variază de la $\alpha = 0,62$ (pentru subscala autoevaluare negativă) la $\alpha = 0,89$ (pentru subscala ideaţie suicidară). Fidelitatea test-retest după o perioadă de trei săptămâni indică o corelaţie de 0,92 ($p<0,001$).

Durata de administrare este de 15 - 20 minute.

SCALE UTILIZATE ÎN EVALUAREA IMPULSIVITĂŢII/ AGRESIVITĂŢII

Inventarul de expresie a furiei ca stare şi trăsătură (STAXI-2)

Inventarul de expresie a furiei ca stare şi trăsătură *(State-Trait Anger Expression Inventory, STAXI)* a fost întocmit de Spielberger pentru a măsura componentele furiei, cu scopul de a facilita evaluările detaliate ale personalităţii.

STAXI - 2, care are la bază varianta originală STAXI, este un chestionar de autoevaluare cu 44 de itemi. Conţine o subscală de 10 itemi care măsoară starea de furie şi o subscală de 10 itemi care măsoară furia ca trăsătură. Alţi itemi evaluează diferite expresii ale furiei. Itemii sunt apreciaţi pe o scală cu 4 trepte în funcţie de intensitate. Durata administrării este de 10 şi 15 minute.

STAXI - 2 este un instrument bine standardizat, cu o bună capacitate discriminativă şi cu bună sensibilitate clinică. Este uşor de administrat şi a fost testat pe o mare varietate de populaţii. Consistenţa internă a scalei este bună, cu un indice Cronbach α de 0,70-0,93 pentru primele 6 scale. Fidelitatea test-retest la 2 săptămâni prezintă o corelaţie care variază între 0,62-0,81.

SCALE UTILIZATE ÎN EVALUAREA FUNCŢIEI SEXUALE

Scala experienţelor sexuale Arizona (ASEX)

Publicată în anul 1997, Scala experienţelor sexuale Arizona *(Arizona Sexual Experiences Scale, ASEX)* a fost construită de Catedra de Psihiatrie şi Psihologie a Universităţii din Arizona în colaborare cu Catedra de Psihiatrie şi Ştiinţe Comportamentale a Universităţii Stanford. Este o scală cu 5 itemi: libidoul, excitabilitatea, erecţia peniană/lubrifierea vaginală, capacitatea de a ajunge la orgasm şi satisfacţia legată de orgasm, din ultima săptămână. Aspectele măsurate de aceşti itemi au fost identificate de autori ca fiind principalele elemente ale funcţionării sexuale.

ASEX este un instrument de autoevaluare cu o durată de administrare de aproximativ 5 minute. Scala are două versiuni, una pentru bărbaţi şi una pentru femei. Diferenţa dintre cele două scale este dată de itemul 3 (erecţia peniană/ lubrifierea vaginală).

Scorare

Fiecare item este cotat pe o scală de 6 puncte, de la 1 (hiperfuncţie) la 6 (hipofuncţie). Scorul total este cuprins între 5 şi 30. Un scor >18 sau un scor ≥ 5 la unul din itemi indică o disfuncţie sexuală semnificativă.

Scala este uşor de completat şi poate fi folosită pentru evaluarea curentă a disfuncţiilor sexuale sau pentru a monitoriza rezultatele intervenţiilor terapeutice. Este utilizată, de asemenea, în trialurile clinice pentru evaluarea disfuncţiilor sexuate cauzate de medicamente.

Scala prezintă o excelentă consistenţă internă, cu un indice Cronbach α de 0,90 şi o fidelitate test-retest puternică. ASEX are o validitate bună, iar itemii săi prezintă corelaţii semnificative cu itemii unor scale mai extinse, cum ar fi *Brief Index of Sexual Functioning* (BISF).

SCALE UTILIZATE ÎN EVALUAREA SOMNULUI

Chestionarul de evaluare a somnului Leeds (LSEQ)

Chestionarul de evaluare a somnului Leeds *(Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, LSEQ)*, creat de Hindmarch în 1975, este un instrument de autoevaluare,

SCALE UTILIZATE ÎN EVALUAREA FUNCŢIEI SEXUALE

Scala experienţelor sexuale Arizona (ASEX)

Publicată în anul 1997, Scala experienţelor sexuale Arizona *(Arizona Sexual Experiences Scale, ASEX)* a fost construită de Catedra de Psihiatrie şi Psihologie a Universităţii din Arizona în colaborare cu Catedra de Psihiatrie şi Ştiinţe Comportamentale a Universităţii Stanford. Este o scală cu 5 itemi: libidoul, excitabilitatea, erecţia peniană/lubrifierea vaginală, capacitatea de a ajunge la orgasm şi satisfacţia legată de orgasm, din ultima săptămână. Aspectele măsurate de aceşti itemi au fost identificate de autori ca fiind principalele elemente ale funcţionării sexuale.

ASEX este un instrument de autoevaluare cu o durată de administrare de aproximativ 5 minute. Scala are două versiuni, una pentru bărbaţi şi una pentru femei. Diferenţa dintre cele două scale este dată de itemul 3 (erecţia peniană/ lubrifierea vaginală).

Scorare

Fiecare item este cotat pe o scală de 6 puncte, de la 1 (hiperfuncţie) la 6 (hipofuncţie). Scorul total este cuprins între 5 şi 30. Un scor >18 sau un scor ≥ 5 la unul din itemi indică o disfuncţie sexuală semnificativă.

Scala este uşor de completat şi poate fi folosită pentru evaluarea curentă a disfuncţiilor sexuale sau pentru a monitoriza rezultatele intervenţiilor terapeutice. Este utilizată, de asemenea, în trialurile clinice pentru evaluarea disfuncţiilor sexuate cauzate de medicamente.

Scala prezintă o excelentă consistenţă internă, cu un indice Cronbach α de 0,90 şi o fidelitate test-retest puternică. ASEX are o validitate bună, iar itemii săi prezintă corelaţii semnificative cu itemii unor scale mai extinse, cum ar fi *Brief Index of Sexual Functioning* (BISF).

SCALE UTILIZATE ÎN EVALUAREA SOMNULUI

Chestionarul de evaluare a somnului Leeds (LSEQ)

Chestionarul de evaluare a somnului Leeds *(Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, LSEQ)*, creat de Hindmarch în 1975, este un instrument de autoevaluare,

care monitorizează schimbările subiective ale somnului şi ale comportamentului matinal apărute în timpul tratamentului.

Scala a fost folosită în studiile farmacologice pentru a măsura efectele asupra somnului a numeroase medicamente psihotrope (sedative - hipnotice, antidepresive, anxiolitice, stimulante şi antihistaminice). În aceste studii, LSEQ a demonstrat o bună consistenţă internă şi o bună fiabilitate.

Chestionarul include 10 întrebări care vizează patru aspecte: adormirea (*getting to sleep* - GTS), calitatea somnului (*quality of sleep* - QOS), trezirea din somn (*awakening from sleep* - AFS) şi comportamentul după trezire (*behaviour following wakefulness* - BFW). LSEQ cere persoanei evaluate să compare starea actuală, subiectivă a somnului cu experienţa anterioară. Experienţa anterioară poate fi raportată la „ultima săptămână", „înaintea iniţierii tratamentului", „ultima noapte", „somnul cu care este obişnuit" sau la orice altă perioadă pe care subiectul şi-o aminteşte cu uşurinţă şi cu precizie. Durata de administrate este de 2-4 minute.

Răspunsul la întrebări este dat sub forma unei scale analogice vizuale (VAS) de 100 mm. Cercetările au arătat că o modificare de 10 mm pe scala VAS de 100 mm a QOS evidenţiază o modificare semnificativă a calităţii somnului.

Scorare

La fiecare întrebare se răspunde trasând o linie verticală pe o linie orizontală de 100 mm (VAS). Dacă nu a existat nici o modificare faţă de perioada anterioară la care se raportează subiectul, se indică trasarea liniei verticale la mijlocul scalei. Dacă există o modificare, poziţia liniei verticale trebuie să indice natura şi mărimea schimbării (de exemplu schimbările mari spre capătul scalei de răspuns, schimbările mici spre mijlocul scalei de răspuns).

Exemplul din figura 1 indică o modificare moderată în rău:

Fig. 1. Exemplu de răspuns pe o scală analogică vizuală (VAS).

Scalele vizuale VAS de răspuns sunt aranjate în aşa fel încât media primelor trei reprezintă factorul GTS care evaluează uşurinţa de a adormi. Media următoarelor două reprezintă factorul QOS, calitatea subiectivă a somnului. Media următoarelor două reprezintă factorul AFS, uşurinţa de a se trezi dimineaţa, iar media ultimelor 3 factorul BFW, comportamentul după trezire.

Pentru obţinerea scorului final, în practică se indică măsurarea rezultatelor pornind din partea stângă. Rezultatul obţinut se scade din 100 şi se obţine scorul final. Acest lucru este valabil pentru scalele care au calificativele pozitive în partea stângă („mai uşor", „mai repede", „mai odihnit" etc).

De exemplu, dacă pacientul răspunde la întrebarea: „Cum a fost calitatea somnului după ce ai luat medicamentul, comparativ cu perioada anterioară?" ca în figura 2, scorul la acest item va fi 100 – 30 = 70. În acest mod, cu cât scorul este mai mare pentru fiecare din cei patru factori, cu atât îmbunătățirea survenită este mai mare (crește calitatea somnului, crește ușurința de a se trezi etc.).

Fig. 2. Exemplu de răspuns la întrebarea: „Cum a fost calitatea somnului după ce ai luat medicamentul, comparativ cu perioada anterioară?"

Deși LSEQ nu oferă o evaluare obiectivă a funcționării somnului, el oferă indicații succinte, utile clinic despre calitatea somnului din perspectiva pacientului.

SCALE UTILIZATE PENTRU EVALUAREA SIMPTOMELOR EXTRAPIRAMIDALE

Scala de evaluare a mișcărilor anormale involuntare (AIMS)

Scala de evaluare a mișcărilor anormale involuntare *(Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS)* a fost creată în 1970 la Institutul Național de Sănătate Mintală din SUA *(National Institute of Mental Health, NIMH)* pentru a măsura mișcările involuntare din anumite părți ale corpului. Mișcările anormale pot avea multiple cauze, printre acestea numărându-se și diskinezia tardivă care apare în urma administrării antipsihoticelor. De aceea, AIMS a fost intens folosită în trialurile clinice.

Scala este folosită și pentru urmărirea evoluției severității mișcărilor, fiind un instrument util pentru monitorizarea pacienților tratați cu neuroleptice. În acest caz, testul este aplicat o dată la 3-6 luni.

AIMS este administrată de clinician în decurs de 10 minute.

Înaintea administrării testului propriu-zis se observă pacientul de la distanță (de ex., în sala de așteptare). Pentru testare se folosește un scaun tare, solid, fără brațe. Pacientul este rugat să stea liniștit pe scaun și să nu aibă nimic în gură.

Chestionarul conține 12 itemi care evaluează în principal mișcările orofaciale, ale extremităților și ale trunchiului. Doi itemi fac referire la condiția stomatologică a

pacientului. Restul itemilor vizează mişcările. Evaluatorul îl întreabă pe pacient dacă a observat mişcări anormale ale gurii, feţei, mâinilor sau picioarelor. Dacă pacientul răspunde afirmativ, evaluatorul îl întreabă dacă aceste mişcări interferă cu activităţile sale zilnice. Ulterior, pacientul este observat în timp ce stă pe scaun, cu picioarele pe podea, cu genunchii uşor despărţiţi, cu mâinile pe genunchi. Pacientul este rugat să deschidă gura şi să scoată limba, de două ori, în timp ce evaluatorul îl priveşte. Apoi i se cere să atingă succesiv degetul mare cu celelalte degete, într-un ritm foarte rapid, timp de 10-15 secunde, întâi pentru mâna dreaptă, apoi pentru mâna stângă. În acest timp, clinicianul observă faţa şi picioarele pacientului pentru a constata dacă apar sau nu mişcări involuntare.

După examinarea feţei şi mâinilor, pacientul este rugat să execute mişcări de flexie-extensie pe rând, cu fiecare braţ. Apoi i se cere să se ridice în picioare pentru a observa întregul corp. Ulterior pacientul este rugat să întindă ambele braţe în faţă cu palmele în jos. Trunchiul, picioarele şi gura sunt în continuare privite pentru a observa existenţa mişcărilor anormale. Pacientul face apoi câţiva paşi, timp în care sunt observate mersul şi mâinile.

Scorare

10 itemi ai AIMS sunt scoraţi pe o scală de la 0 la 4 (0 – absenţa simptomului, 1-simptome minore, 2 – simptome uşoare, 3 – simptome moderate, 4 – simptome severe). 2 itemi (cei referitori la condiţia stomatologică) sunt scoraţi pe o scală de 2 puncte (0 – absenţa simptomului, 1 – prezenţa simptomului).

Scorul total al AIMS nu se comunică pacientului. Un scor ≥ 2 evidenţiază prezenţa diskineziei tardive.

AIMS este un test foarte fiabil dacă este administrat de un evaluator experimentat.

Datorită dimensiunilor reduse, a uşurinţei aplicării, AIMS poate fi integrată în examenul clinic de rutină.

SCALE UTILIZATE PENTRU EVALUAREA FUNCŢIONALITĂŢII PACIENŢILOR

Scala disabilităţii Sheehan

Scala disabilităţii Sheehan *(Sheehan Disability Scale)*, concepută în anul 1983, este o scală de autoevaluare, de dimensiuni reduse şi uşor de administrat, care măsoară impactul simptomelor anxioase, panicii, depresiei sau fobiei asupra vieţii profesionale/şcolare, sociale şi de familie.

Scala este alcătuită din trei itemi: profesie/şcoală, viaţă socială, viaţă de familie/responsabilităţi casnice. Doi itemi adiţionali evaluează gradul în care simptomatologia influenţează productivitatea: numărul de absenţe şi scăderea productivităţii.

Acest instrument a fost folosit pe scară largă în trialurile farmacologice, în special în tulburarea de panică.

Scorare

Cei 3 itemi sunt scoraţi pe o scală analogică vizuală, numerică de la 0 la 10. Scala conţine şi ancore descriptive care stimulează evaluarea aşa cum se poate vedea în figura 3.

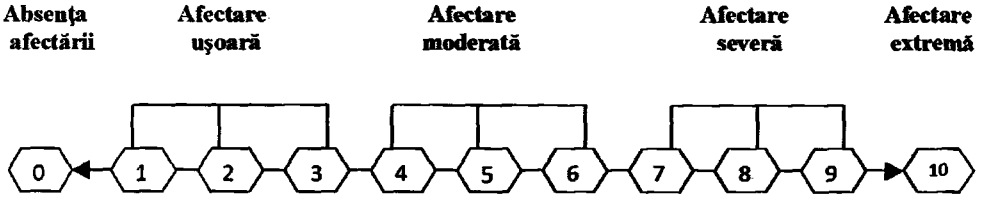


Fig. 3. Scala analogică vizuală pentru Scala disabilităţii Sheehan.

Rezultatul primilor trei itemi poate fi însumat obţinându-se un scor total al afectării globale (cuprins între 0 şi 30). Un scor ≥ 5 indică afectarea funcţionalităţii şi un risc crescut pentru o tulburare mintală. Pentru fiecare din cei trei itemi severitatea disfuncţiei este apreciată astfel:

0 – absenţa afectării
1-3 – afectare uşoară
4-6 – afectare moderată
7-9 – afectare marcată
10 – afectare extremă.

Scala disabilităţii Sheehan este o scală sensibilă la schimbare care poate fi folosită în monitorizarea impactului tratamentului asupra funcţionării. Este însă mai puţin utilă în cazul persoanelor fără un loc de muncă.

Scala de evaluare globală a funcţionării (GAF)

Scala de evaluare globală a funcţionării *(Global Assessement of Functioning, GAF)*, coincide cu Axa V a sistemului de evaluare multiaxială al DSM - IV. Ea are la bază *Health Sickness Rating Scale* a lui Luborsky, considerată a fi prima încercare de a măsura starea de sănătate psihică pe o scală de 100 de puncte. Ulterior scala a fost divizată în 10 grupe a câte 10 puncte (numite niveluri) constituind *Global Assessement Scale* (GAS). GAS a suferit câteva modificări devenind GAF şi Axa V pentru DSM - III şi apoi pentru DSM - IV.

GAF apreciază pe un continuum (de la 1 la 100) funcţionarea psihologică, socială şi profesională a pacientului. Disfuncţiile cauzate de restricţiile somatice sau de mediu nu sunt incluse. Scala este utilă pentru planificarea tratamentului, măsurarea răspunsului la tratament, monitorizarea evoluţiei bolii şi stabilirea prognosticului.

GAF este aplicată de către clinician care foloseşte, pentru evaluare, toate sursele disponibile: documente medicale, interviul clinic, informaţiile de la aparţinători etc. Este evaluată perioada curentă (de ex., perioada de o săptămână anterioară evaluării). Durata administrării este de aproximativ 2 minute sau mai puţin.

Scorare

A calcula un scor GAF implică alegerea unei valori, care reflectă cel mai bine nivelul de funcţionare a persoanei, cuprinse în intervalul 1 (care reflectă, ipotetic, cel *mai disfuncţional individ*) şi 100 (*care reflectă, ipotetic, cel mai sănătos individ*). Scorul 0 se alege atunci când nu există suficiente informaţii pentru a evalua pacientul. Scala este împărţită în 10 decile, fiecare fiind acompaniată de o descriere a simptomatologiei. În interiorul decilei clinicianul alege numărul unic care descrie cel mai bine nivelul de funcţionare a pacientului. Dacă un pacient întruneşte criteriile pentru două sau mai multe niveluri de funcţionare, se alege valoarea cea mai mică.

Severitatea disfuncţiei este reflectată astfel:

- intervalele 91-100 şi 81-90 reflectă nivele superioare de funcţionare,
- intervalul 71-80 include persoane cu modificări psihopatologice minime,
- majoritatea pacienţilor din ambulator au scoruri între 31 şi 70,
- majoritatea pacienţilor internaţi au scoruri între 1 şi 40.

În cercetarea medicală GAF a fost folosită în sute de studii pentru: definirea eşantioanelor, monitorizarea evoluţiei clinice, evaluarea răspunsului la tratament sau pentru etalonarea altor scale.

Limitele scalei sunt date de natura subiectivă a evaluării şi de confuzia care se poate face între simptomatologie şi funcţionare. Principalele avantaje sunt: dimensiunile reduse, uşurinţa administrării, fiabilitatea mare şi sensibilitatea la schimbare.

Versiuni ale GAF: *Children's* GAS (pentru copii), GAF *Self-report* (pentru autoevaluare).

SCALE DE EVALUARE GLOBALĂ

Impresia clinică globală (CGI)

Construită la Institutul Naţional de Sănătate Mintală al SUA (NIMH), scala Impresia clinică globală *(Clinical Global Impressions, CGI)* este unul dintre instrumentele de dimensiuni reduse cel mai utilizate în psihiatrie. Ea oferă o măsură gobală a severităţii bolii, care ia în consideraţie toate informaţiile disponibile despre pacient

incluzând: istoricul bolii, circumstanţele psiho-sociale, simptomele, comportamentul şi impactul simptomelor asupra funcţionalităţii. Reaplicată, după un interval de timp, permite evaluarea răspunsului la tratamet.

CGI este administrată de clinician sau de un intervievator instruit, care estimează severitatea bolii, evoluţia clinică şi eficienţa tratamentului. Evaluarea se bazează pe experienţa clinicianului cu pacienţii care provin din aceeaşi populaţie cu pacientul evaluat. De exemplu, un pacient cu depresie trebuie comparat cu pacienţii depresivi şi nu cu pacienţii schizofreni.

Scala include trei itemi:

- Severitatea bolii *(Clinical Global Illness Severity CGIS)*
- Ameliorarea globală *(Clinical Global Improvement or Change CGIC)*
- Răspunsul terapeutic.

CGIS şi CGIC sunt mai frecvent folosite comparativ cu "răspunsul terapeutic", atât în practica medicală, cât şi în studiile psihofarmacologice.

Scorare

Severitatea bolii este scorată pe o scală în 7 trepte (de la 1 la 7).

Pentru a atribui un scor pe scala CGIS, evaluatorul trebuie să răspundă la întrebarea: „Având în vedere experienţa dumneavoastră anterioară cu astfel de pacienţi, cât de bolnav este pacientul la acest moment?". Răspunsul este unul din următoarele:

1 – sănătos,
2 – la limita dintre sănătate şi boală,
3 – uşor bolnav,
4 – moderat bolnav,
5 – relativ grav bolnav,
6 – grav bolnav,
7 – printre bolnavii extrem de gravi.

Iar pentru a oferi un răspuns pe scala CGIC, evaluatorul răspunde la o întrebare de tipul: „Comparativ cu momentul anterior iniţierii tratamentului, cum apreciaţi starea pacientului?". Posibilităţile de răspuns sunt:

1 – îmbunătăţirea este foarte importantă,
2 – mult îmbunătăţită,
3 – uşor îmbunătăţită,
4 – nu e nici o schimbare,
5 – uşor înrăutăţită,
6 – mult înrăutăţită,
7 – foarte mult înrăutăţită.

În cercetarea medicală, CGI are o utilitate extraordinară. Ea poate fi aplicată în majoritatea bolilor psihice (depresie, schizofrenie, anxietate etc.), indiferent de populaţie, medicamente sau alte scale folosite. În practica clinică CGI are o utilitate asemănătoare – este simplu de administrat, aplicabilă în toate bolile indiferent de medicaţie şi este potrivită pentru urmărirea evoluţiei.

Există mai multe versiuni ale scalei printre care: ECDU *(Early Clinical Drug Evaluation Program)*, CGI-BD *(bipolar disorder)*, CIBIC *(Clinicians' Interview - Based Impression of Change)*, CIBIC+*(Clinicians' Interview - Based Impression of Change Plus)*.

Lista de control al simptomelor 90 - revizuită (SCL - 90 - R)

Lista de control a simptomelor 90 – revizuită *(Symptom Check List – 90 – Revised, SCL-90-R)*, concepută de Derogatis în anul 1973 sub forma SCL-90 şi revizuită ulterior în anul 1983, este o scală de autoevaluare folosită ca instrument de screening pentru simptomele psihologice în rândul pacienţilor din ambulator (cu boli somatice sau psihice).

Chestionarul necesită o scurtă introducere, care este făcută de obicei de către clinician sau de către o asistentă medicală. Introducerea poate fi foarte scurtă, dar trebuie să permită pacientului să pună întrebări.

Perioada de timp standard la care se raportează simptomele este de „7 zile, inclusiv astăzi", dar există o flexibilitate a ferestrei de timp astfel încât dimensiunea acesteia va fi stabilită de către clinician. Durata administrării este, în general de 15 minute.

Scala conţine 90 de itemi care vizează 9 dimensiuni ale simptomatologiei:

1. Somatizarea (SOM, 12 itemi)

Această dimensiune reflectă distresul provocat de percepţiile corporale. Sunt evaluate simptomele cardiovasculare, gastrointestinale, respiratorii şi simptomele autonome. Multe dintre aceste simptome sunt incluse în criteriile de diagnostic ale tulburărilor anxioase şi au o prevalenţă crescută în rândul afecţiunilor funcţionale. Toate pot fi prezente în bolile somatice.

2. Simptomele obsesivo-compulsive (O-C 10 itemi)

Această dimensiune include simptomele tipice tulburării obsesivo-compulsive. Accentul este pus pe gânduri, impulsuri şi acţiuni care sunt trăite ca irezistibile de către individ, dar care sunt nedorite şi ego-distonice. Dificultăţile cognitive sunt, de asemenea, incluse în această dimensiune.

3. Sensibilitatea interpersonală (INS, 9 itemi)

Această dimensiune evidenţiază sentimentele de inadecvare personală, de inferioritate în comparaţie cu alţii. Sunt incluse: autodeprecierea, lipsa de spontaneitate şi disconfortul în relaţiile interpersonale.

4. Depresia (DEP, 13 itemi)

Sunt incluse simptome depresive tipice, conform criteriilor diagnostice. Sunt prezente simptome ca: dispoziţie disforică, lipsa interesului, lipsa motivaţiei, scăde-

rea energiei vitale, sentimente de disperare, gânduri suicidare, simptome cognitive şi somatice asociate depresiei.

5. Anxietatea (Anx, 10 itemi)

Această dimensiune este alcătuită din simptome asociate cu anxietatea manifestă: nervozitate, tensiune, tremor, sentimente de teroare, de panică, simptome somatice asociate anxietăţii etc.

6. Ostilitatea (HOS, 6 itemi)

Sunt incluse gânduri, sentimente şi acţiuni caracteristice stării afective negative de furie, agresivitatea, iritabilitatea, mânia şi resentimentele.

7. Anxietatea fobică (PHO, 7 itemi)

Este definită ca frica iraţională, marcată şi persistentă provocată de prezenţa anumitor persoane, obiecte sau situaţii. Această frică e disproporţionat mai mare în raport cu stimulul. Ea poate duce la un comportament de evitare sau de evacuare (agorafobie).

8. Ideaţia paranoidă (PAR, 6 itemi)

Ideaţia paranoidă reprezintă aici un mod de gândire distorsionat care include: gândire proiectivă, ostilitate, suspiciune, grandoare, egocentrism, teama de pierdere a autonomiei şi idei delirante.

9. Psihoticism (PSY, 10 items)

Acest construct este reprezentat aici ca o dimensiune continuă a experienţei umane. Scala oferă un continuum de la alienare interpersonală uşoară la evidenţe dramatice ale psihozei incluzând: retragere socială, izolare socială, un stil de viaţă schizoid, simptome de prim rang ale schizofreniei, cum ar fi halucinaţiile şi sonorizarea gândirii.

Itemi adiţionali (7 itemi)

Aceşti itemi contribuie la scorul global, dar nu sunt măsuraţi ca o dimensiune separată. Includ simptome cum ar fi: modificări ale apetitului şi perturbări ale *pattern*-ului de somn.

Scorare

Fiecare item este cotat pe o scală în 5 puncte de la 0 (absenţa simptomului) la 4 (intensitate extremă). Se calculează trei indici de gravitate:

1. *Indexul severităţii globale (Global Severity Index, GSI).*

Este calculat ca media celor 90 itemi ai chestionarului.

2. *Indexul severităţii simptomelor pozitive (Positive Symptom Distress, PSDI)*

Se calculează ca media itemilor cu scorul mai mare de 3.

3. *Totalul simptomelor pozitive (Positive Symptom Total, PST)*

Este numărul itemilor cu scorul mai mare de 0.

S-a sugerat că GSI este cel mai bun indicator al severităţii bolii. S-a stabilit un punct de *cut-off* de 0,57 al GSI care diferenţiază persoanele funcţionale de cele disfuncţionale.

Limitele testului sunt reprezentate de dimensiunile destul de mari şi de includerea simptomelor somatice care pot duce la o supraestimare a severităţii

simptomelor psihiatrice. Avantajele scalei sunt: poate fi folosită ca instrument de screening la persoanele care nu urmează un tratament psihiatric şi poate fi utilizată pentru monitorizarea efectelor terapeutice.

SCALE DE EVALUARE GERIATRICE

Scala de evaluare a bolii Alzheimer

Scala de evaluare a bolii Alzheimer *(Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS)* creată de R.C. Mohs şi W.G. Rosen, este o scală cu 21 de itemi care măsoară severitatea disfuncţiilor în comportamentele cognitive şi în comportamentele noncognitive caracteristice bolii Alzheimer. Itemii care conţin sarcini cognitive şi de memorie însumează 60% din totalitatea punctajului posibil. Există o subscală cognitivă (9 itemi), o subscală noncognitivă (10 itemi) şi o subscală cu sarcini de memorie (2 itemi). Itemii sunt apreciaţi diferit în funcţie de domeniul care este evaluat. Sunt incluse scale de severitate a simptomelor cu scoruri care variază de la 1 la 5. ADAS este sensibilă la agravarea disfuncţiilor odată cu progresia bolii, de aceea poate fi utilizată pentru monitorizarea evoluţiei bolii. O limită a scalei este reprezentată de faptul că este mai puţin fidelă la pacienţii cu boala Alzheimer care prezintă disfuncţii severe.

Fidelitatea interevaluatori a ADAS este bună, cu o corelaţie care variază de la 0,65 la 0,98. Fidelitatea test-retest la 1-2 luni este de 0,51-1,00.

Testul este administrat de un evaluator instruit. Durata administrării este de 30-45 minute.

Inventarul neuropsihiatric

Inventarul neuropsihiatric *(Neuropsychiatric Inventory - NPI)* a fost dezvoltat de J. Cummings şi colaboratorii în anul 1994. Scala vizează 10 tipuri de perturbări: idei delirante, halucinaţii, disforia, anxietatea, agitaţia/agresivitatea, euforia, inhibiţia, iritabilitatea/labilitatea, apatia, comportamentul motor aberant. NPI evaluează şi probleme neurovegetative: somnul şi apetitul. Toţi itemii sunt apreciaţi în funcţie de severitate şi frecvenţă utilizând ancore care sunt descrise în manual.

Există două versiuni ale NPI: o versiune pentru pacienţii aflaţi în instituţii de îngrijire şi o versiune standard pentru pacienţii aflaţi încă acasă. Singura diferenţă între cele două versiuni este sursa de informaţii: pentru prima versiune, sursa de informaţii este echipa medicală care îngrijeşte pacientul, iar pentru versiunea standard sursa de informaţii este reprezentată de persoana care îngrijeşte pacientul acasă. În

ambele cazuri, îngrijitorii sunt cei care evaluează povara sau creşterea activităţii cauzate de simptomatologie.

NPI este un interviu structurată aplicat de un evaluator. Se aplică rapid, iar întrebările trebuie puse sub forma în care sunt scrise în manual. Aceste întrebări sunt considerate întrebări de *screening*. Atunci când persoana intervievată răspunde cu „nu" intervievatorul trece la următorul item. Atunci când persoana intervievată răspunde cu „da", intervievatorul pune o serie de întrebări despre despre prezenţa sau absenţa unor simptome specifice. Durata administrării este de 15-30 minute.

NPI produce patru scoruri: un scor de frecvenţă, un scor de severitate, un al treilea scor numit scorul total care se obţine prin înmulţirea scorului frecvenţă cu scorul severitate şi un al patrulea scor distres/exces de activitate cauzat de simptome.

Există un manual detaliat pentru NPI care poate fi obţinut de la autorul testului.

NPI este folosit pentru evaluarea demenţei.

NPI prezintă un scor excelent pentru fidelitate. Instrumentul este sensibil la schimbare şi este utilizat pentru a evalua răspunsul la tratament, în cazul modificărilor de comportament apărute la pacienţii cu demenţă.

Scala de evaluare a stării mintale (MMSE)

Scala de evaluare a stării mintale *(Mini - Mental State Examination, MMSE)*, imaginată de Folstein în anul 1975, este un instrument de screening de dimensiuni reduse care oferă informaţii despre orientarea în timp şi spaţiu, capacitatea de a evoca informaţii învăţate în trecut, memoria de scurtă durată şi abilităţile aritmetice. MMSE este frecvent utilizat în clinică. Este important de precizat că acest instrument nu este folosit pentru a diagnostica demenţa, ci ca un mijloc de evaluare a funcţiei cognitive a pacientului.

Cei 11 itemi ai chestionarului sunt împărţiţi în două secţiuni. Prima secţiune solicită răspunsuri verbale legate de orientare, memorie şi atenţie. Cea de-a doua secţiune testează abilitatea pacientului de a citi, scrie şi copia o figură geometrică.

Întrebările trebuie puse în ordinea în care sunt prezentate în test. Aprecierea se face imediat. Scorul maxim este de 30 (absenţa afectării). Există un scor de *cut-off* între 23 şi 25 care indică prezenţa afectării cognitive.

Întrebările la care nu se răspunde sunt considerate erori. Problema întrebărilor la care nu se răspunde din cauza lipsei de cultură sau din cauza cecităţii nu a fost rezolvată complet. MMSE este scurt, uşor de administrat atât de profesionişti, cât şi de neprofesionişti. S-a raportat faptul că persoanele cu o educaţie limitată tind să dea răspunsuri fals pozitive.

A fost raportată o consistenţă internă a scalei de 0,68-0,96 (indice Cronbach α). Fidelitate test – retest 0,80. Fidelitatea interevaluatori depăşeşte 0,70.

BIBLIOGRAFIE

***American Psychiatric Association – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. a IV-a, Text Revision.* American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.

Bakker A., van Dyck R., Spinhoven şi colab. – Paroxetine, Clomipremine and Cognitive Therapy in the Treatment of Panic disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60 (12):831-838.

Beck A.T., Steer R.A., Ball R., Ranieri W. – Comparison of Beck Depression Inventories - IA and -II în psychiatric outpatients. *J. Personality Assessment* 1996; 67 (3): 588-597.

Blacker D. – Psychiatric Rating Scales. In: Sadock B.J., Sadock V.A. (eds.) *Comprehensive Textbook ed. a VII-a,* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, 929-954.

Derogatis L.R. – SCL–90–R Administration, Scoring and Procedures Manual-II. *Clin.Psychometric Res.,* 1983, 14-15.

Derogatis L.R. – Symptom Checklist - 90-Revised. *In Handbook of psychiatric measures.* Amer. Psychiat. Ass. 2000, 81-84.

Edelstein B. – *Comprehensive Clinical Psychology vol. VII, Clinical Geropsychology.* Elsevier, 1998.

Goodman W.K şi colab. – The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Arch. Gen. Psychiat* 1989; 46:1006-1011.

Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A. şi colab. – The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS): Part II. Validity. *Arch. Gen. Psvchiat.* 1989; 46:1012-1016.

Hamilton M. – Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS). În: Rush A.J. (ed.) *Handbook of Psychiatric Measures,* Amer. Psychiatric Ass., Washington, DC, 2000.

Hodgson R.J., Rachman S. – Obsessional-compulsive complaints, *Behav. Res. Ther.* 1977; 15(5): 389-395.

Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. – The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia, *Schizophr. Bull.* 1987; 13(2):261-276.

Ladea M. – Validarea scalei de anxietate şi depresie (HADS) pe o populaţie de pacienţi psihiatrici din ţara noastră. *Revista Română de Psihiatrie* 2005; 3-4: 107-111.

Lam R.W., Michalak E.E., Swinson R.P. – *Assessment Scales in Depression and Anxiety.* Informa Healthcare, Londra, 2004.

Liebowitz M.R. – Social Phobia. *Mod. Probl. Pharmacopsychiat.* 1987; 22:141-173.

Maruish Mark R. – *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment. Mahwah, N.J.:* Lawrence Erlbaum Associates, 1999.

McGahuey C.A., Gelenberg A.J., Laukes C.A., Moreno F.A., Delgado P.L. – The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J. Sex Marital Ther.* 2000; 26:25-40.

Montgomery S.A, Asberg M. – A new depression scale designed to be sensitive to change. *Brit. J. Psychiat.* 1979; 134:382-389.

Overall J.E., Gorham D.R. – The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): Recent Developments in Ascertainment and Scaling. *Psychopharmacol. Bull.* 1988; 24:97-99.

Sajatovic M., Ramirez L. – *Rating Scales in Mental Health.* Lexi-Comp Inc, Hudson, Cleveland, 2003.

Tarrasch R., Laudon M., Zisapel N. – Cross-cultural validation of the Leeds sleep evaluation questionnaire (LSEQ) in insomnia patients. *Hum. Psychopharmacol.,* 2003; 18:603-610.

Vrati R. – *Măsurarea sănătăţii mintale.* Sub tipar.

Zaider T.I., Heimberg R.G., Fresco D.M., Schneier F.R., Liebowitz M.R. – Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychol. Med.,* 2003; 33(4):611-622.

Zigmond A.S, Snaith R.P. – The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.,* 1983, 67:361-370.

Zung W.W., Richards C.B., Short M.J. – Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Arch. General. Psychiat.* 1965; 13(6):508-515.

Young R.C., Biggs J.T., Ziegler V. E. şi colab. – A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Brit. J. Psychiat.* 1978, 133:429-435.

Genetica psihiatrică şi psihopatologia de dezvoltare în principalele boli psihice

M. Grigoroiu-Şerbănescu

Introducere. În prezentul capitol ne propunem să prezentăm probleme de genetică psihiatrică într-o manieră care să fie utilă atât clinicianului, cât şi publicului mai larg, care într-o anumită împrejurare de viaţă îşi pune întrebări legate de riscul apariţiei unor boli psihice în propria familie sau îşi pune întrebări legate de comportamentul copiilor descendenţi dintr-un părinte afectat de o boală psihică. De aceea în acest capitol de genetică clinică au fost sintetizate şi rezultatele cercetării din ultimele două, trei decenii în studiile de risc, al căror obiectiv final este identificarea timpurie în comportamentul individual al precursorilor bolilor psihice ale vârstei adulte.

În cele ce urmează, vom prezenta o sinteză a datelor de genetică clinico-biometrică şi de genetică moleculară pentru câteva boli psihice în domeniul cărora cercetarea a acumulat date suficient de des replicate pentru a deveni utile practicienilor. Datele biologice sunt reduse la cele strict relevante şi menţinute la nivelul înţelegerii comune, deşi această carte este destinată în primul rând medicilor rezidenţi în psihiatrie, care au cunoştinţe biologice de genetică din timpul studiilor liceale şi universitare.

Datorită precarităţii ştiinţifice sau replicabilităţii reduse a datelor de cercetare unele tulburări nu vor fi tratate în acest capitol sau vor fi prezentate foarte succint.

Pentru înţelegerea prezentului capitol este necesară o mică incursiune în metodologia şi terminologia cercetării genetice, mai ales a celei clinico-biometrice. Pentru informare detaliată recomandăm cititorului consultarea câtorva lucrări:

Elston R.C., Johnson W. (eds.) – *Basic Biostatistics for Geneticists and Epidemiologists: A Practical Approach (Repost)*. Willey, 2009.

McGuffin P., Owen M.J., Gottesman I.I. (eds.) – Psychiatric genetics and genomics, Oxford Univ. Press, Oxford - New York, 2005.

Smoller J.W., Rosen Sheidley B., Tsuang M.T. (eds.) – Psychiatric genetics: applications in clinical practice, American Psychiatric Publis., Arlington, 2008.

Speicher M., Antonarakis S.E., Motulsky A.G. (eds.) – Vogel and Motulsky's Human Genetics, ed. a IV-a, Heidelberg, Springer Verlag, Berlin, 2010.

METODELE DE CERCETARE ÎN GENETICA PSIHIATRICĂ

Înainte de a prezenta sumar metodele de cercetare în genetica psihiatrică precizăm câteva noţiuni frecvent utilizate în acest capitol, şi anume noţiunile referitoare la fenotip şi varianta genetică.

Câteva noţiuni utile

Fenotipurile (trăsăturile) discrete şi continue. Simpla prezenţă sau absenţa unei anumite boli sau trăsături la un individ corespunde unui fenotip discret. Numeroase trăsături psihice sunt însă variabile continue, adică prezintă o distribuţie conformă cu sau apropiată de curba normală gaussiană (de exemplu, nivelul de inteligenţă). Pentru acestea nu este prea uşor de stabilit un model de transmisie. Să considerăm cazul unui singur locus cu două alele, A1 şi A2, responsabil pentru transmiterea unei trăsături continue. În acest caz, sunt posibile trei genotipuri (A1A1, A1A2, A2A2), dar expresia lor fenotipică va fi variabilă. Variaţia genetică a unui fenotip cu distribuţie normală se descrie în termeni de efecte aditive şi non-aditive.

Termenul de *variaţie genetică aditivă* sau efect aditiv se defineşte drept „efectul mediu al mai multor gene considerate separat, aşa cum sunt transmise în gameţi" (Falconer, 1965). Variaţia genetică non-aditivă reprezintă efectele suplimentare ale genelor când sunt combinate în genotipuri diploide şi rezultă din dominanta sau din interacţiunea între gene aflate în diferiţi loci. Dacă nu există dominanţă sau interacţiune între gene, nu există nici variaţie non-aditivă.

Când o trăsătură este determinată de mai multe gene cu efect aditiv, situate în loci diferiţi, atunci se spune că *trăsătura este poligenică*. Când trăsătura este determinată în acelaşi timp de mai multe gene aditive şi de factori de mediu, atunci se spune că transmisia trăsăturii este *multifactorială*.

Componentele variaţiei trăsăturilor cantitative. Orice fenotip (P) rezultă din interacţiunea unui genotip (G) cu mediul (E) la care este expus, ceea ce se poate exprima formal, într-un mod simplist, prin egalitatea P = G + E.

Eritabilitatea (h^2) unei trăsături se defineşte ca proporţia din varianta fenotipică totală (Vp) explicată prin efectul genelor (Vg), ceea ce se exprimă prin raportul Vg/Vp. Acest raport defineşte eritabilitatea în sens larg. Eritabilitatea exprimă măsura în care fenotipul prezentat de părinţi este transmis copiilor lor. De aceea, ea determină mărimea corelaţiei între rude.

Participarea mediului la determinarea unei trăsături se poate datora mediului comun tuturor membrilor familiei *(shared)* şi/sau mediului non-comun *(not shared)*, specific numai unui anumit individ. Atât contribuţia mediului familial comun, cât şi eritabilitatea h^2 sunt noţiuni care au sens numai la nivel populaţional şi nu la nivel individual. De exemplu, dacă eritabilitatea inteligenţei este 0,70 nu i se poate spune unui individ că 70% din inteligenţa sa este determinată de zestrea sa genetică. De asemenea, eritabilitatea este specifică populaţiei în care a fost determinată, alte populaţii putând avea alte valori ale eritabilităţii.

Metodele epidemiologiei genetice psihiatrice

Metodele geneticii psihiatrice sunt studiile familiale, studiile pe gemeni monoşi dizigoţi, studiile de adopţiune şi studiile populaţiilor cu risc mare de a dezvolta o anumită boală sau trăsătură.

Studiile familiale au scopul de a arăta dacă o boală sau o trăsătură psihica prezintă agregare familială sau nu şi care este dimensiunea acestei agregări (asemănări). Studiile familiale compară frecvenţa unei boli (trăsături) la rudele cazurilor – index afectate (probanzii) cu frecvenţa aceleiaşi boli (trăsături) în eşantioane de control. Eşantionul de control poate fi reprezentat de indivizi extraşi din populaţia generală la întâmplare, de rudele indivizilor normali sau de rudele indivizilor afectaţi de altă boală (trăsătură). Metoda de investigaţie a membrilor familiilor probanzilor poate fi metoda istoriei familiale sau metoda studiului familial. În cazul istoriei familiale, datele de psihopatologie familială sunt obţinute din informaţia furnizată de proband sau de proband şi un alt membru al familiei despre ceilalţi membri ai familiei. *Metoda istoriei familiale* este aplicabilă numai tulburărilor clinice majore; ea nu poate fi aplicată în cazul investigării unei trăsături psihice precum inteligenţa sau trăsăturile de personalitate, unde sunt absolut necesare datele individuale obţinute prin instrumente de măsură directă. În cazul tulburărilor clinice, acurateţea metodei istoriei familiale depinde de măsura în care informantul cunoaşte psihopatologia familială şi de disponibilitatea sa de a relata adevărul. Istoria familială poate subestima frecvenţa psihopatologiei familiale.

Metoda studiului familial implică investigarea directă, prin interviu clinic sau altă metodă de investigaţie, a tuturor membrilor de familie disponibili.

Orice informaţie psihopatologică suplimentară furnizată de foi de observaţie medicală, de registre de sănătate sau din alte surse trebuie utilizată.

Determinarea riscului morbid (de recurenţă) a bolii psihice la rude. Apariţia unei boli este, în general, dependenţa de vârstă individului, aşa încât la momentul cercetării unii membri ai unei familii pot să nu fi ajuns încă în perioada de risc pentru apariţia bolii (de ex. 20-60 de ani pentru boala maniaco-depresivă), iar alţii ar fi putut să moară fără să fi fost afectaţi. În aceste condiţii, se impune o procedură de corecţie a calculului ratei de boală (de afectare). Această corecţie se face prin determinarea riscului morbid (RM) sau de recurenţă, numit şi incidenţa *lifetime* sau expectaţie *lifetime*. Prevalenţa *lifetime* exprimată ca raport între numărul rudelor afectate vreodată în cursul vieţii (la numărător) şi numărul total al rudelor (la numitor) conduce la o subestimare a frecvenţei unei boli dacă nu este corectată pentru vârstă. Corecţia pentru vârstă se face prin micşorarea numitorului prin ponderarea numărului a trei categorii de rude neafectate: rude neafectate aflate sub limita inferioară a vârstei de risc pentru boală (pondere 0), rude neafectate aflate în limitele intervalului de vârstă de risc (pondere 0,5) şi rude neafectate aflate dincolo de limita superioară a intervalului de risc (pondere 1). Acesta este procedeul scurt al lui *Weinberg* pentru corectarea pentru vârstă a riscului morbid creat la începutul secolului. Cifra de la numitor se numeşte *Bezugsziffer* şi se prescurtează BZ. Procedeul scurt al lui Weinberg reprezintă o corecţie aproximativă. Weinberg a creat şi un procedeu mai exact (metoda lungă) de corecţie a riscului morbid, procedeu bazat pe tabele de mortalitate şi pe o funcţie integrală. Ulterior au apărut şi alte procedee de corecţie precum metoda lui Strömgren-Slater, metoda Kaplan-Maier, modelul hazardului proporţional al lui Cox. Toate procedeele sofisticate de corecţie pentru vârstă pornesc de la principiul lui Weinberg.

O variantă a studiilor familiale sunt *studiile de risc*, al căror obiectiv final este descoperirea precoce a precursorilor bolilor psihice ale vârstei adulte. Aceste studii presupun investigaţia descendenţilor din părinţi cu o anumită boală sau trăsătură psihică în comparaţie cu descendenţii părinţilor-martori (care nu sunt afectaţi de respectiva boală sau trăsătură).

Studiile pe gemeni. În mod tradiţional s-a considerat că gemenii monozigoţi (MZ) au o zestre genetică comună în procent de 100%, în timp ce gemenii dizigoţi (fraterni) au în comun numai 50% din gene, ca şi fraţii obişnuiţi. (În ultimii ani, s-a descoperit însă că nici gemenii monozigoţi nu sunt complet identici.) Presupunând că ambele tipuri de gemeni trăiesc în acelaşi mediu, orice asemănare mai mare între gemenii monozigoţi în comparaţie cu gemenii dizigoţi în privinţa unei trăsături (boli) este atribuită cauzelor genetice. Pentru trăsăturile continue precum nivelul de inteligenţă sau trăsăturile de personalitate, gradul de asemănare între gemeni se exprimă prin *coeficientul de corelaţie intra-clasă (intra-class correlation coefficient)*.

Pentru trăsături sau tulburări dihotome, precum prezenţa sau absenţa unei boli psihice, gradul de asemănare între gemeni se exprimă prin *rata de concordanţă*. Rata de concordanţă poate fi *pair-wise* (per pereche) sau *proband-wise* (per proband). Rata de concordanţă *pair-wise* se calculează prin raportul dintre numărul de perechi în care ambii gemeni sunt afectaţi şi numărul total de perechi de gemeni. Rata de concordanţă *proband-wise* constă din raportarea numărului de gemeni afectaţi la numărul total de co-gemeni.

Studiile de adopţiune contribuie la o mai clară diferenţiere a efectului mediului familial de efectul genelor.

Analiza de segregare reprezintă un grup de metode matematice aplicabile datelor clinice de patologie familială prin care se determină modelul cel mai probabil de agregare şi transmisie genetică a unei boli sau trăsături în familii. Analiza de segregare are anumite limite, dar reprezintă o analiză premergătoare studiului de linkage.

Metodele geneticii moleculare

Studiul de linkage are la bază tehnica ADN-ului recombinant şi se sprijină pe principiul cosegregării (transmiterii împreună) unui *marker* al unui anumit locus de pe lanţul de ADN cu gena (genele) responsabilă(e) pentru o anumită boală. Cu cât două localizări sunt mai apropiate, cu atât se transmit mai frecvent împreună. *Markerii* ADN-ului se definesc drept caractere fidel măsurabile şi cu mod de transmisie cunoscut; *markerii* sunt polimorfici. Exemple clasice de *markeri* sunt grupele sanguine, antigenii leucocitari (HLA), anumite proteine plasmatice etc. În prezent există o multitudine de *markeri* sintetici care se utilizează în laborator atât în scop de cercetare, cât şi în scop de diagnostic genetic. Studiile de *linkage* utilizează familii cu afectare multiplă.

Metodele de *linkage* cuprind două tehnici de cercetare: tehnica genelor-candidat şi tehnica investigării întregului genom *(genom scanning)*.

Analizarea statistică a datelor de *linkage* se poate face prin metode parametrice sau neparametrice. Metodele parametrice presupun cunoaşterea prealabilă a modelului de transmisie genetică (segregare) a bolii studiate şi specificarea frecvenţei şi penetranţei alelelor în populaţie. Utilizarea unui model fals conduce la interpretări eronate ale datelor de genetică moleculară. În ultimii ani, s-au elaborat metode statistice non-parametrice de analiză a *linkage*-ului, adică metode care nu presupun indicarea obligatorie a unui model de transmisie a trăsăturii studiate.

Studiul de asociere presupune compararea unor indivizi afectaţi neînrudiţi cu indivizi neafectaţi şi neînrudiţi din populaţia generală. O genă este considerată ca fiind asociată cu o boală sau cu o trăsătură dacă apare la indivizii afectaţi semnificativ mai frecvent decât la indivizii neafectaţi. Metodele de asociere prezintă avantajul de a nu necesita specificarea modului de transmisie a bolii şi sunt eficiente în detectarea oligogenelor (genelor cu contribuţie mică).

STUDIILE DE ASOCIERE GENOMEWIDE (GWAS)

În 2005, revista Science a publicat primul studiu de asociere *genome-wide (genomewide association study – GWAS)* care se referea la degenerescenţa macu-

lară (Klein şi colab., 2005). GWAS sunt o variantă de studii de asociere, cu acelaşi design de comparare a unui lot de bolnavi cu un lot de martori *(case-control study)* ca şi în cazul studiului de asociere a unor gene candidat studiate izolat, dar în aceste studii se investighează simultan asocierea dintre un număr foarte mare de gene localizate de-a lungul întregului genom şi o anumită boală. În prezent, se utilizează două platforme tehnologice pentru GWAS: Affimetrix şi Illumina. În ultimul an platforma Illumina poate genotipa simultan la un individ 700 000 SNP *(single nucleotide polymorphism)* în gene presărate în tot genomul şi în genomul mitocondrial. Modelul de analiză statistică utilizat în GWAS este regresia logistică, în care variabila dependentă este statutul de afectare (codat 1 pentru afectare, adică pentru bolanvi şi 0 pentru neafectare, adică pentru martorii normali), iar predictorii sunt SNP-urile genotipate codificate ca număr de copii ale alelei minore (alela cea mai puţin frecventă în grupul de martori = alela minoră). Pentru fiecare SNP se obţine măsura asocierii cu boala exprimată *in odds ratio* (OR) (măsura riscului asociat) şi eroarea sa standard însoţite de intervalele de confidenţă (CI 95%) (Corvin şi colab., 2010). Datorită numărului mare de SNP-uri testate şi implicit, al numărului mare de analize statistice care se fac într-un GWAS se ridică şi probleme speciale de interpretare a semnificaţiei rezultatelor. Pragul minim de semnificaţie obligatoriu pentru un GWAS este $p < 5 \times 10^{-8}$, ceea ce corespunde unei corecturi Bonferoni pentru testare multiplă la pragul de 0,05 pentru eroare tip I (Craddock şi colab., 2007).

O altă problemă care se ridică în GWAS este **problema puterii statistice** a eşantionului studiat de a detecta o asociere reală între o boală şi diferite gene. Această putere este dependentă de frecvenţa alelei minore şi de dimensiunea eşantionului care trebuie să fie de ordinul miilor sau zecilor de mii de bolnavi şi martori. În bolile psihice, genele individuale presupuse a fi cauzale au efect mic şi acesta este încă un motiv pentru care dimensiunea eşantioanelor pentru GWAS trebuie să fie foarte mare.

GENETICA BOLILOR AFECTIVE MAJORE

Genetica bolii bipolare

GENETICA CLINICĂ

Implicarea factorilor genetici în toate bolile afective, dar cu pondere diferită în funcţie de tipul de boală, a fost evidenţiată de studiile familiale, studiile pe gemeni şi studiile de adopţiune efectuate de-a lungul secolului trecut, dar mai ales în ultimii 20 de ani, după apariţia sistemelor diagnostice şi a instrumentelor standardizate de investigaţie clinică.

Studiile pe gemeni arată că atunci când probandul este bipolar, rata de concordanţă pentru boala afectivă majoră este de 79% la gemenii monozigoţi şi de 19% la gemenii dizigoţi (Bertelsen şi colab., 1977). Riscul de boală afectivă pentru copiii cogemenilor normali a fost de 25%, iar riscul de boală afectivă pentru copiii gemenilor probanzi a fost de 21% în studiul lui Bertelsen. Studiul mai recent al lui Torgersen (1986) a adus rezultate similare.

Studiile de adopţiune, foarte puţine la număr, au constatat o rată ridicată de boli afective majore la rudele biologice ale probanzilor bipolari adoptaţi (28%) în comparaţie cu rudele prin adopţiune (12%) (Mendlewicz şi Rainer, 1977). Wender şi colab. (1986) au găsit că depresia unipolară a fost de opt ori mai frecventă la rudele biologice ale probanzilor bipolari adoptaţi decât la rudele prin adopţiune. Majoritatea studiilor epidemiologice şi familiale indică un raport egal între sexe sau uşor şi nesemnificativ crescut în favoarea femeilor cu boală bipolară (McGuffin şi colab., 1994).

Riscul *lifetime* al bolii bipolare în populaţia generală era considerat în mod tradiţional de 1-2%, dar studii mai recente indică un risc *lifetime* de 4% (Kessler şi colab., 2005). La rudele de gradul I ale bolnavilor bipolari riscul mediu stabilit pe baza mai multor studii familiale este de 8-9% pentru boala bipolară şi 19% pentru boala afectivă severă incluzând depresia majoră unipolară recurentă (McGufin şi colab., 1994; Barnett şi Smaller, 2009). Rudele de gradul I ale probanzilor bipolari au risc de recurenţă crescut atât pentru boala bipolară, cât şi pentru depresia majoră unipolară, spre deosebire de rudele de gradul I ale bolnavilor depresivi unipolari, la care numai riscul pentru depresie majoră unipolară este crescut (în medie 9%) în comparaţie cu populaţia generală, unde riscul pentru depresie majoră unipolară este între 3% (Sturt şi colab., 1984) şi 5% (Propping, 1989).

Riscul pentru boala bipolară la rudele de gradul I este influenţat de trei factori: vârsta de debut a bolii la proband, numărul de rude afectate în familie şi probabil de severitatea bolii bipolare la proband măsurată prin numărul de episoade.

În privinţa vârstei care delimitează debutul precoce de debutul tardiv s-au utilizat în cercetare fie vârsta de 30 de ani, fie vârsta de 40 de ani. Luând ca punct de delimitare vârsta de 40 de ani, Propping (1989) estimează riscul morbid mediu (pe baza mai multor studii) pentru rudele de gradul I ale bolnavilor bipolari la 20% dacă debutul bolii la proband s-a produs înainte de 40 de ani şi la 11% dacă debutul a avut loc după 40 de ani. Dacă ambii părinţi sunt bipolari, riscul de boală bipolară la copii este 63% (Gottesman şi Bertelsen, 1989). Aceşti copii prezintă în plus un risc de 8% pentru boala schizoafectivă, schizofrenie şi psihoze reactive. Cu cât numărul de persoane afectate într-o familie este mai mare, cu atât riscul morbid pentru boala bipolară este mai mare la rude. Recent, analizând histogramele vârstei de debut al bolii bipolare în mai multe eşantioane de probanzi selectaţi atât prin admiteri consecutive în spitale, cât şi prin metoda perechilor de fraţi afectaţi, noi am luat ca punct de demarcaţie al debutului precoce de debutul tardiv vârsta de 25 de ani (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 2001). În aceste condiţii de definire a debutului precoce/tardiv,

riscul morbid pentru boala bipolară la rudele de gradul I ale bipolarilor cu debut precoce a fost de 9,4% şi de 5,5% la rudele bipolarilor cu debut tardiv. Riscul morbid pentru orice boală afectivă majoră a fost de 22,5% la rudele de gradul I ale bipolarilor cu debut precoce şi de 18,7% la rudele de gradul I ale bipolarilor cu debut tardiv.

Modelele formale de transmisie genetică a bolii bipolare

Pentru boala bipolară mai multe modele de transmisie genetică au făcut epocă. Această diversitate este explicabilă prin eterogenitatea cauzală care afectează toate tulburările psihice.

Modelul X-dependent a fost primul model incriminat în transmisia bolii bipolare (Rosanoff şi colab., 1935) şi susţinut de Winokur şi Tanna (1970), Mendlewicz şi Fleiss (1974), datorită aparentului exces de femei afectate, preponderenţei rudelor afectate pe parte maternă şi absenţei transmisiei tată-fiu în studiile mai vechi. Treptat s-au publicat din ce în ce mai multe cazuri de transmisie tată-fiu (Angst, 1966; Perris, 1966; Mendlewicz şi Rainer, 1974), ceea ce nu este compatibil cu transmisia X-dependentă.

Van Eerdewegh şi colab. (1980) au aplicat analiza de segregare datelor clinice furnizate de studii întreprinse de Winokur, Mendlewicz şi Gershon şi au evidenţiat un model X-dominant în setul lui Winokur, care avea un eşantion foarte omogen; în eşantioanele studiate de Mendlewicz şi Gershon au fost prezente atât transmisia X-dependentă, cât şi transmisia autozomal-dominantă.

Risch, Baron şi Mendlewicz (1986) considerau că boala bipolară cu transmisie X-dependentă debutează mai precoce, cu un median de 25 de ani, în timp ce boala bipolară cu alte moduri de transmisie debutează mai tardiv, cu median în jurul vârstei de 32 de ani. 25% dintre bărbaţii bipolari şi 40% dintre femeile bipolare ar prezenta transmisie X-dependentă.

Unele dovezi de genetica moleculară în favoarea transmisiei X-dependente au fost aduse de câteva studii de *linkage* (Mendlewicz şi colab., 1987; Jeffries şi colab., 1993; *The NIMH Genetics Initiative Bipolar Group,* 1996), dar alte studii nu au putut replica aceste rezultate. Craddock şi Jones (1999) considerau că dacă cromosomul X este implicat în transmisia bolii bipolare, aceasta se întâmplă într-un număr redus de familii.

După ce a fost mai mulţi ani părăsit, interesul pentru cromozomul X a reapărut de puţină vreme, fiind îndreptat către regiunea pseudoautozomală (Xq28). Modelul caracteristic de transmisie în cazul implicării regiunii pseudoautozomale este concordanţa între fraţii de acelaşi sex pentru o trăsătură moştenită de la tata. Saito şi colab. (2000) găsesc o tendinţă spre *linkage* în această regiune la bărbaţi bipolari, dar nu şi la femei într-un eşantion japonez de 110 bipolari şi 119 martori. Souery şi colab. (2001), analizând toate dovezile moleculare pro şi contra, sunt de părere că regiunea

Xq26-28 rămâne o regiune cu gene candidat pentru boala bipolară, deoarece pe acest cromozom sunt localizate gene care codifică neurotransmiţători ca serotonina, dopamina şi norepinefrina, implicaţi în fiziopatologia bolilor afective.

De asemenea, din ce în ce mai des, este cercetat genomul mitocondrial în familiile unde transmisia bolii bipolare se face pe linie maternă (Kato, 2000). Kato şi colab. (2001) chiar relatează prezenţa unei mutaţii în acest genom în familii cu transmisie maternă, deşi semnificaţia este liminară ($p = 0,05$).

Un model care a stârnit interes în cercetarea transmisiei bolii bipolare a fost modelul cu praguri specifice de vulnerabilitate pentru cele două sexe (***efectul Carter***). Conform acestui model, rudele probanzilor aparţinând sexului mai rar afectat (sexul masculin în cazul bolii bipolare) au un risc mai mare de a face boala decât rudele probanzilor aparţinând sexului mai frecvent afectat (femeile). Pe cale de consecinţă, riscul morbid pentru rudele probanzilor bărbaţi ar trebui să fie mai mare decât riscul morbid pentru rudele probanzilor femei pentru orice tip de rudă. Efectul Carter nu a fost confirmat la nivel biometric în boala bipolară, sexul probandului neavând efect semnificativ asupra riscului morbid pentru rude (Gershon şi colab., 1982; Baron, 1983).

Transmisia autosomală este susţinută de studiile moderne de *linkage* şi de asociere.

Numărul de gene implicate în transmisia bolii bipolare

Deşi există unele familii în care boala s-ar putea datora acţiunii unei singure gene cu efect major şi multe analize de segregare au arătat compatibilitatea datelor familiale cu modele de transmisie cu efecte de genă majoră (O'Rourke, 1983; Rice şi colab.,1987; Spence şi colab., 1995; Pauls şi colab., 1995), totuşi cel mai probabil în boala bipolară este implicat fie un număr mic de gene cu efecte aditive puternice (oligogene), fie un număr mare de gene cu efecte mici aditive (poligenie) şi interacţiunea dintre acestea (epistasis). Craddock şi Sklar (*Trends in Genetics*, 25, 99-105, 2009) apreciază că până în prezent cel puţin 40 de gene candidat par să fie cauzal implicate în boala bipolară.

Modelele cu praguri de predispoziţie continuă par să descrie cel mai bine datele de epidemiologie genetică.

Modelele cu praguri de predispoziţie presupun că predispoziţia pentru boală este o variabilă cu distribuţie gaussiană într-o populaţie şi boala se manifestă numai la indivizii care, la un anumit moment al vieţii lor, depăşesc acest prag. Modelele genetice includ în determinarea predispoziţiei pentru boală atât factori genetici (efecte de genă majoră, efecte oligogenice, efecte poligenice), cât şi efecte de mediu (Elston şi Stuart, 1971; Morton şi McLean, 1974; Lalouel şi colab., 1983).

Imprinting, efectul părintelui transmiţător şi boala bipolară

După ce s-a observat că unele boli neurologice cu transmisie autozomal-dominantă sau X-dependentă precum coreea Huntington, distrofia miotonică Duchenne, neurofibromatoza von Recklinghausen sau retardaţia mintală de etiologie X-fragil sunt afectate de fenomenul de imprinting, s-a sugerat că şi transmisia bolilor psihice majore precum boala bipolară sau schizofrenia ar putea fi afectate de *imprinting* genomic. *Imprinting*-ul constă în expresia diferenţiată a materialului genetic la proband fie la nivel cromozomial, fie la nivel alelic în funcţie de partea parentală transmiţătoare (Hall, 1990). La nivel clinic, acest fenomen se exprimă prin faptul că boala probandului prezintă particularităţi referitoare la vârsta de debut, tabloul clinic, severitate, risc de recurenţă la rude în funcţie de partea parentală care transmite boala. Din punct de vedere biologic s-a emis ipoteza ca imprinting-ul ar putea fi cauzat de gradul diferit de metilare al ADN-ului în celulele sexuale masculine şi feminine (Reik, 1988).

Imprinting-ul este unul din mecanismele genetice prin care se exprimă efectul sexului părintelui transmiţător asupra fenotipului bolii la descendenţi. Există însă şi alte mecanisme, care contribuie la acest efect, cum sunt mutaţiile dinamice (O'Donovan şi Owen, 1996), probabil mutaţiile mitocondriale sau alţi factori. Mutaţiile dinamice constau din expansiunea secvenţelor de nucleotide din componenta ADN-ului în transmiterea de la o generaţie la alta şi au fost intens cercetate în boala bipolară (în special secvenţele de trinucleotide CAG şi CTG).

Imprinting-ul este un fenomen care poate însoţi diferite modele de transmisie genetică şi ar putea fi unul din mecanismele responsabile pentru cazurile de transmisie non-mendeliană a bolilor psihice majore.

În 1992 şi 1995 noi am arătat că în boala bipolară există indicatori clinici de *imprinting* patern (Şerbănescu-Grigoroiu, 1992; Şerbănescu-Grigoroiu şi colab., 1995), constând din vârsta de debut mai precoce a bolii bipolare la proband şi riscul de recurenţă pentru boli afective la rudele de gradul I mai mare atunci când boala este transmisă pe linie paternă. Kornberg şi colab. (2000) au replicat rezultatele noastre biometrice.

Ulterior noi am arătat că transmisia paternă este asociată şi cu un model de eritabilitate specific (efecte de genă majoră non-mendeliană cu componentă poligenică) (Şerbănescu-Grigoroiu şi colab., 1998). În 1995 Stine şi colab. au evidenţiat pentru prima dată la nivel molecular asocierea regiunii 18q21-q23 cu boala bipolară numai în familiile cu transmisie paternă. Rezultatul a fost ulterior replicat de Noethen şi colab. (1999), Turecki şi colab. (1999), Detera-Wadleigh şi colab. (1999). Cichon şi colab. (2001) găsesc pe cromozomul 4, de asemenea, o regiune (4p16) care este asociată cu boala bipolară numai în familii cu transmisie paternă. Aceste rezultate biologice susţin ipoteza funcţionării efectului părintelui de origine în boala bipolară.

Două studii (McMahon şi colab., 1995; Gershon şi colab., 1995) au relatat un exces de transmisie maternă a bolii bipolare în familiile cu afectare multiplă recrutate pentru studii de linkage.

Donald şi colab. (1997) au verificat rezultatele lui McMahon şi colab. (1995), analizând 149 de familii multiplu afectate ale probanzilor bipolari, în care există fie transmisie maternă, fie transmisie paternă, fie mixtă. Aceştia au ajuns la concluzia că nu există un exces de transmisii materne în boala bipolară, iar riscul morbid pentru copiii mamelor afectate nu este mai mare decât pentru copiii taţilor afectaţi.

Spre deosebire de Donald şi colab. (1997), care au analizat familii recrutate pentru studii de *linkage* la trei universităţi americane şi una australiană, noi am cercetat problema ridicată de McMahon în familii de bipolari cu transmisie maternă sau paternă selecţionate la întâmplare din internări consecutive într-un mare spital psihiatric (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1998). În eşantionul nostru, numărul de transmisii materne şi paterne a fost aproape egal atât sub o definiţie restrictivă (boala bipolară + boala schizoafectivă – tip bipolar), cât şi sub o definiţie largă (boala bipolară + boala schizoafectivă – tip bipolar + depresie majoră unipolară recurentă) a fenotipului afectat la rude. Riscurile morbide pentru definiţia largă şi definiţia restrictivă nu au fost semnificativ diferite pentru rudele paterne din familiile paterne în comparaţie cu rudele materne din familiile materne. Totuşi în familiile paterne au fost de două ori mai multe femei afectate decât bărbaţi sub ambele definiţii ale fenotipului afectat, în timp ce în familiile materne nu s-au constatat diferenţe de risc morbid în funcţie de sexul rudei.

Imprinting-ul genomic la nivel molecular

La nivel molecular, s-a dovedit că numeroase gene-candidat pentru boala bipolară sunt afectate de imprinting genomic (Cichon şi colab., 2001; Morison şi colab., 2005).

Anticipaţia genetică şi boala bipolară

Un al doilea fenomen reintrat în atenţia cercetării psihiatrice începând din 1993 este fenomenul anticipaţiei genetice. Spre deosebire de *imprinting*, anticipaţia are o lungă istorie în psihiatrie fiind descrisă în secolul al XIX-lea sub denumirea de degenerare (Morel, 1857). Termenul de anticipaţie i se datoreşte englezului Mott (1910; 1911). Accepţia modernă a anticipaţiei este aceea de descreştere a vârstei de debut şi agravare a formei de boală în transmiterea de la o generaţie la alta. Baza biologică a anticipaţiei este presupusă a fi reprezentată de mutaţiile dinamice (expansiunea secvenţelor de trinucleotide din componenta ADN-ului în transmiterea de la o generaţie la alta) (O'Donovan şi Owen, 1996). Existenţa reală a acestui fenomen este, în prezent, extrem de controversată, dar şi intens cercetată la nivel clinic şi molecular.

Un studiu întreprins de McInnis şi colab. (1993) pe un lot de aşa-zişi „bipolari", în realitate 34 de probanzi cu toate diagnosticele de boli afective de la boala bipolară

şi schizobipolară până la episod unic de depresie unipolară, găseşte o anticipaţie de 10 ani în privinţa vârstei de debut în generaţia probanzilor în comparaţie cu generaţia părinţilor, dar nici o dovadă de imprinting. Nylander şi colab. (1994), într-un lot de 14 familii cu probanzi bipolari autentici găsesc, de asemenea, o anticipaţie de 10 ani în privinţa debutului bolii bipolare la probanzi în comparaţie cu generaţia părinţilor lor şi tendinţa la *imprinting* pattern în privinţa vârstei de debut. Anticipaţia vârstei de debut a fost prezentă şi în eşantionul nostru de probanzi bipolari, dar controlând efectul vârstei probanzilor în momentul investigaţiei şi al depresiei unipolare în generaţia părinţilor asupra anticipaţiei, dimensiunea acesteia s-a redus. În eşantionul nostru anticipaţia a fost prezentă numai în familiile cu transmisie paternă (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1995a; 1995b; 1997). Severitatea bolii şi riscul morbid pentru rude nu au fost însă semnificativ influenţate de sexul părintelui transmiţător.

În problema anticipaţiei, deşi se ştie acum că are o explicaţie biologică, rămâne încă de determinat în ce măsură intervin artefactele statistice care pot crea o aparentă anticipaţie.

La nivel molecular, unele grupuri de cercetători raportează existenţa expansiunii secvenţelor de trinucleotide atât în boala bipolară, cât şi în schizofrenie (Schalling, 1996; Laurent şi colab., 1996; O'Donovan şi colab., 1995, Mendlewicz şi colab., 1997; Margolis şi colab., 1999; Del Favero şi colab., 2002, dar alte grupuri nu găsesc dovezi (O'Donovan şi colab., 1996). Probabil aceste rezultate contradictorii se datorează metodei lui Schalling de detecţie rapida a expansiunii ADN-ului (rapid expansion detection) (RED) (1993), care nu este foarte precisă, dar şi eterogenităţii bolilor psihice. Mărimea expansiunii secvenţelor de trinucleotide diferă în funcţie de sexul copilului, expansiunea fiind mai mare la femei decât la barbaţi (O'Donovan şi colab., 1995; Mendlevicz, şi colab., 1997; Del-Favero şi colab., 2002; Fortune şi colab., 2003) şi de încărcatura familială (Oruc şi colab., 1997; Del-Favero şi colab., 2002).

Un studiu recent referitor la expansiunea secvenţelor CAG în boala Machado-Joseph (Martins şi colab., 2009) a demonstrat o corelaţie între vârsta paternă şi instabilitatea şi expansiunea intergeneraţionala a secvenţelor CAG. Vârsta paternă înaintată a fost asociată cu expansiune şi variabilitate intergeneraţională mai mare a ADN. Aceasta ar explica observaţia noastră conform căreia vârsta parentală peste 35 ani este asociată cu un debut mai precoce al bolii bipolare la descendenţi, în special la descendenţii de sex feminin (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 2005; 2011).

Efectul cohortei de naştere asupra vârstei de debut în boala bipolară

În 1985 Angst şi în 1987 grupul lui Gershon au publicat studii pe mai multe generaţii, care au arătat că prevalenţa *lifetime* a bolii bipolare şi a bolilor schizoafective este mai mare în generaţiile mai tinere, iar vârsta de debut descreşte.

Acest fenomen fusese observat şi de Slater şi Cowie (1971). Explicaţia acestui fenomen nu poate fi de ordin genetic, ci mai curând de ordin psihologic; adresa-

bilitatea populaţiei faţă de serviciile psihiatrice a crescut în ultimele decenii datorită îmbunătăţirii posibilităţilor de tratament, iar psihiatria copilului şi adolescentului a făcut mari progrese.

Rice şi colab. (1987) au constatat efectul cohortei de naştere asupra vârstei de debut în boala bipolară I şi în boala schizoafectivă – tip bipolar, dar nu au găsit creşteri ale prevalenţei acestor boli în populaţia generală în generaţiile mai tinere. Frecvenţa bolii bipolare I la rude a fost puternic corelată cu vârsta de debut a bolii la proband, iar vârsta de debut este corelată cu încărcătura familială. În 1991 Sham şi colab. afirmau că efectul cohortei de naştere asupra vârstei de debut nu acţionează în boala bipolară.

Oricum, efectul cohortei de naştere este un fenomen care influenţează cercetările asupra anticipaţiei genetice putând induce serioase artefacte.

Boala bipolară şi vârsta de debut

Vârsta de debut este una din variabilele clinice în care s-au pus speranţe de reducere a eterogenităţii genetice a bolilor psihice în general şi a bolii bipolare în special în studiile moleculare. Urmând exemplul unor boli ca boala Alzheimer sau cancerul mamar, în care variabila vârsta de debut s-a dovedit foarte utilă în localizarea genelor responsabile pentru unele forme de boală, atât studiile clinice, cât şi cele moleculare dau multă atenţie acestei variabile clinice în ultimii ani în boala bipolară.

Spre deosebire de boala bipolară cu debut tardiv, boala bipolară cu debut precoce este asociată cu risc de recurenţă mai mare pentru boli afective la rudele de gradul I (Taylor şi Abrams, 1981; Rice şi colab, 1987; Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 2001), cu model de transmisie genetică distinct (efecte de genă majoră non-mendeliană cu componenţă poligenică) (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 2001), cu mai multe simptome psihotice în timpul episoadelor afective (Mc Glasham şi colab., 1988; Strober şi colab., 1988; Schuerhoff şi colab., 2000), cu răspuns prost la terapia cu litiu şi prognostic prost (Strober şi colab., 1988; Schuerhoff şi colab., 2000) şi cu comorbiditate mai mare cu atacurile de panică (Schuerhoff şi colab., 2000), cu frecvenţa mai mare a tentativelor de sinucidere şi procent mai mare de cazuri rapid ciclante (Hamshere şi colab., 2009). Boala bipolară cu debut tardiv (peste 25 ani) pare a avea o transmisie multifactorială, care poate include şi factori non-genetici (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 2001).

Problema care se ridică însă şi în legătură cu vârsta de debut este aceea că această variabilă este ea însăşi eterogenă în determinismul ei.

Din punct de vedere clinic, există dovezi că vârsta de debut a bolii bipolare variază în funcţie de încărcătura familiala (McMahon şi colab., 1994), de tipul de încărcătură familială (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 2005), de partea parentală transmiţătoare (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1997) şi de sexul probandului (McMahon şi colab., 1994; Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 2005; Kawa şi colab.,

2005; Lin şi colab., 2006; Tozzi şi colab., 2011) în eşantioane recrutate prin admiteri consecutive în spital, deşi unele studii epidemiologice nu indică diferenţe între sexe în privinţa vârstei de debut. De asemenea, vârsta paternă peste 35 ani la naşterea copilului este asociată cu debut mai tânăr al bolii bipolare la femei din familii fără încărcătură familială de psihoze majore şi la femei din familii cu depresie unipolară majoră (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 2005; 2011), dar nu şi la femeile cu încărcătură familială de boală bipolară I şi II, boli schizoafective şi schizofrenie. Vârsta paternă mai înaintată pare să nu influenţeze vârsta de debut a bolii bipolare la bărbaţi.

O altă problemă legată de vârsta de debut a bolii bipolare se referă la eritabilitatea ei ca trăsătură fenotipică. Unele studii au indicat o corelaţie intrafamilială acceptabilă în familii multiplu afectate (Lin şi colab., 2006), dar alte studii nu au găsit o corelaţie semnificativă în acelaşi tip de familii (Schulze şi colab., 2006). În plus, studiile de asociere sunt realizate pe eşantioane de bolnavi recrutaţi din admiteri consecutive în spital astfel încât aceste eşantioane includ simultan cazuri familiale şi cazuri sporadice. Eritabilitatea vârstei de debut în acest tip de eşantioane nu este cunoscută.

Studiile moleculare au arătat că asocierea dintre diferite gene-candidat şi boala bipolară este mai puternică atunci când se utilizează vârsta de debut drept criteriu de specificare mai îngustă a fenotipului bipolar. Exemple de astfel de gene sunt BDNF (Tang şi colab., 2008), HTR2C (Massat şi colab., 2007), TPH2 (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 2008), SNAP25 (Etain şi colab., 2009), SLC6A4 (Manchia şi colab., 2010). Dar deocamdată nu există replicări ale acestor rezultate. Un studiu *genomewide meta-analytic* (Belmonte Mahon şi colab., 2011) în care s-au analizat 2,3 milioane SNP-uri în întregul genom într-un eşantion de 2 836 de pacienţi bipolari şi 2 744 de martori normali nu a reuşit să găsească nici o asociere semnificativă între vreo genă şi vârsta de debut a bolii bipolare. Aceasta înseamnă că vârsta de debut a bolii bipolare ar putea fi influenţată fie de multe gene cu efect mic, fie de variante alelice rare, care nu pot fi detectate prin tehnologia actuală.

Precursorii bolii bipolare

Studiul precursorilor unei boli genetice poate utiliza mai multe paradigme experimentale, şi anume: a) studiul prospectiv al populaţiilor cu risc de îmbolnăvire pentru boala respectivă, populaţie care este reprezentată de rudele bolnavilor afectaţi de boala respectivă (în principal copiii bolnavilor, dar şi alte rude); b) studiul prospectiv longitudinal al eşantioanelor extrase din populaţia generală; c) studiul retrospectiv al bolnavilor.

a) **Psihopatologia de dezvoltare la copiii descendenţi din părinţi cu boala bipolară în studiile de risc**

În studiile americane, bazate pe criteriile diagnostice DSM III, prevalenţa psihopatologiei generale variază între 45%-51% (Cytrin şi colab., 1982; Decina şi

colab., 1983) şi 72% (Gershon şi colab., 1985) la copiii dcu vârsta între 5 şi 17 ani, descendenţi din părinţi bipolari, în timp ce la copiii descendenţi din părinţi normali rata psihopatologiei de dezvoltare variază în diferite studii între 5% (Decina şi colab., 1983) şi 51% (Gershon şi colab., 1985).

În studiul nostru, bazat tot pe criterii DSM-III (Şerbănescu-Grigoroiu şi colab., 1989) rata psihopatologiei a fost de 61% la copiii de vârsta 10-17 ani ai părinţilor bipolari şi de 25% la copiii părinţilor normali, în timp ce prevalenţa medie a psihopatologiei era de 17% în populaţia generală de copii de 10-16 ani a României (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1999).

Spectrul tulburărilor psihice întâlnite cu frecvenţă crescută la copiii bipolarilor este larg şi cuprinde mai ales: depresie minoră şi majoră de tip unipolar, sindrom hiperkinetic, tulburări anxioase, tulburări de comportament. Depresia bipolară apare rar sub vârsta de 14 ani. Noi am găsit 1% depresie bipolară la copiii sub 17 ani, iar Gershon şi colab. (1985) au găsit 10% manie şi hipomanie, în timp ce Decina (1983) şi Cytrin (1982) nu au găsit depresie bipolară.

Reactivitatea depresivă ca trăsătură de personalitate a afectat în studiul nostru 22% dintre copiii de bipolari şi 15% dintre copiii-martori (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1991; 1993), dar tulburările de personalitate de tip hipertim şi ciclotim au apărut numai la copiii bipolarilor (6%).

Toate aceste date de psihopatologia dezvoltării ilustrează ipoteza transmiterii în familii a vulnerabilităţii pentru boala psihică.

b) **Studiul prospectiv al eşantioanelor extrase din populaţia generală**

Clayton, Ernst şi Angst (1994) au întreprins în Elveţia un studiu prospectiv al unui eşantion de bărbaţi în vârstă de 19 ani, care au dezvoltat ulterior boala bipolară sau depresie majoră unipolară. În acest studiu, viitorii bipolari nu au diferit de normali la variabilele inventarului de personalitate Freiburg, în timp ce viitorii depresivi unipolari au prezentat premorbid introversie crescută, predispoziţie crescută pentru depresie, labilitate vegetativă, toleranţă scăzută la stres.

GENETICA MOLECULARĂ A BOLII BIPOLARE

Genele-candidat şi studiile *genomewide* în boala bipolară

Genele candidat cel mai frecvent implicate în boala bipolară sunt: brain- derived neurotrophic factor (BDNF) (11p14); D-amino-acid oxidase activator (DAOA sau G72) (13q33); disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) (1q42); tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) (12q21); dopamine transporter SLC6A3 (5p15); 5-HT transporter SLC6A4 (17q11); catechol-O-methyl transferase (COMT) (22q11), neuregulin1 (NRG1) (8p12); NMDA glutamate receptor, subunit 2 B (GRIN2B) (12p12). Nici una din aceste gene nu este însă considerată definitiv cauzală (Barnett şi Smaller, 2009).

În ultimii ani, progresul tehnologic care a permis investigarea întregului genom în studii de asociere care compară eşantioane foarte mari de bolnavi şi martori normali a întărit convingerea cercetătorilor că boala bipolară, ca de altfel şi celelalte psihoze majore, este o boală poligenică. De la primul studiu GWAS în boala bipolară publicat în 2007 s-au mai publicat încă şase astfel de studii până în martie 2011. În ultimul studiu publicat (Cichon şi colab., 2011, Amer. J. Human Genetics, 88, 372-381) există şi o contribuţie românească. Studiul a fost realizat pe cel mai mare eşantion din lume implicat în GWAS (8441 bolnavi bipolari I) şi 35 362 de martori din Europa, America de Nord şi Australia.

Meta-analizele unora din cele şase studii anterior publicate (Baum şi colab., 2008; Scott şi colab., 2009) au relevat câteva regiuni genomice consistent asociate cu boală bipolară şi anume: genele JAM3 (cromozom 11q25), SLC39A3 (cromozom 19p13.3), ANK3 (cromozom 10q21), CACNA1C (cromozom 12p13.3), DGKH (13q14). Totuşi pragul de semnificaţie pentru GWAS ($p = 5^{10-8}$) a fost trecut numai de gena ANK3. Studiul genomewide al lui Cichon şi colab. (2011) a identificat încă două gene noi asociate semnificativ cu boala bipolară, şi anume NCAN (cromozom 19p12 şi MAD1L1 *(mitotic arrest deficient-like)* (cromozom 7p22). NCAN şi MAD1L1 sunt puternic exprimate la om în hipocamp şi scoarţa cerebrală. Regiunile respective sunt implicate în fiziologia stărilor emoţionale. NCAN are rol în adeziunea şi migraţia celulară, în timp ce MAD1L1 este implicată în mitoza celulară.

Este interesant de remarcat faptul că genele evidenţiate de GWAS ca fiind asociate cu boala bipolară nu sunt cele implicate de strategia genelor-candidat.

Studii din ultimii 3 ani au sugerat şi implicarea unor anomalii citogenetice de tipul variaţiilor structurale sau variaţii ale numărului de cópii genomice (CNV) în boala bipolară, deşi acestea par mai puţin probabile decât în bolile neurodevelopmentale precum schizofrenia şi autismul. Un studiu recent publicat (Priebe şi colab., Molecular Psychiatry, 2011) găseşte CNV pe cromozomul 19 semnificativ mai frecvente la bipolarii cu debut sub 21 de ani în comparaţie cu martorii normali şi cu pacienţii bipolari cu debut după 21 de ani. CNV pot reprezenta mutaţii noi existente numai la bolnav şi absente la părinţii săi.

Genetica depresiei unipolare

GENETICA CLINICĂ

Boala depresivă unipolară (UP) este una dintre bolile psihice despre care se ştie în prezent că are o componentă genetică importantă (Gershon şi colab., 1982; Weissman şi colab., 1982; Reich şi colab., 1987), dar studiul acestei componente este foarte dificil atât la nivelul geneticii moleculare, cât şi la nivelul geneticii biometrice datorită marii eterogenităţi etiologice şi clinice şi datorită modelelor complexe

de eritabilitate ale acestei boli. Totuşi eritabilitatea depresiei majore unipolare estimată în studii pe gemeni este de 40%-50% (Torgersen 1986; McGuffin şi colab., 1991, 1996; Bierut şi colab., 1999; Sullivan şi colab., 2000; Kendler şi colab., 2001).

Înainte de a prezenta genetica biometrică a depresiei UP, este necesar să amintim că definirea fenotipului depresiei (a formei clinice) este de importanţă capitală pentru cercetarea genetică şi că în căutarea unui fenotip cât mai unitar din punct de vedere etiologic şi clinic genetica a adoptat diferite clasificări ale depresiei UP. De exemplu, distincţia endogen-reactiv (nevrotic) este salutară în studiul genetic, deoarece oferă posibilitatea identificării unui fenotip mai unitar reprezentat de depresia majoră endogenă.

Prevalenţa *lifetime* a oricărei depresii UP în populaţia generală variază între 2% şi 7% la bărbaţi şi 3% şi 15% la femei, în funcţie de grupa de vârstă de-a lungul perioadei 18-65 de ani (Fombonne, 1994).

Studiile familiale au arătat că depresia UP atât în forma majoră, cât şi în forma minoră prezintă o puternică agregare familială fiind semnificativ mai frecventă la rudele bolnavilor depresivi decât la rudele martorilor normali (Gershon şi colab., 1982; Weissman şi colab., 1982; Torgersen, 1986; Mcguffin si Katz, 1989; Maier şi colab., 1992). De asemenea, rata de tulburări depresive la rudele depresivilor majori (endogeni) nu diferă semnificativ de rata tulburărilor depresive la rudele depresivilor „nevrotici"; în schimb, rata de boli depresive UP în familiile bolnavilor „nevrotici" este semnificativ crescută faţă de rata depresiei UP întâlnită în familiile martorilor normali (Andreasen şi colab., 1986; Torgersen, 1986).

La rudele probanzilor cu depresie majoră, indiferent dacă depresia este recurentă sau episod unic, depresia minoră UP este de două ori mai frecventă decât la rudele martorilor normali, ceea ce demonstrează componenta familial-genetică a depresiei minore (în sens RDC) (Maier şi colab., 1992). Aceasta mai înseamnă pe de altă parte, că ceea ce se transmite în familii nu este predispoziţia pentru o anumită formă de depresie, ci predispoziţia pentru depresie, în general.

În populaţia generală riscul morbid (determinat prin funcţii de supravieţuire sau funcţii de hazard proporţional) pentru orice boală depresivă unipolară este de 8,9% (Sturt şi colab., 1984), în timp ce la rudele de gradul I ale depresivilor UP acest risc atinge 24-26% (McGuffin şi Katz, 1989). Riscul morbid pentru depresie severă este dublu la rudele de gradul I ale depresivilor endogeni, în comparaţie cu riscul morbid al rudelor de gradul I ale depresivilor „nevrotici" (14,7% vs. 7,9%).

Raportul între sexe pentru depresia UP este în favoarea femeilor (2:1) în cazul depresiei larg definite în studiile epidemiologice. Depresia majoră severă, care necesită tratament spitalicesc, este însă aproximativ la fel de frecventă la cele două sexe atunci când este vorba de rudele de gradul I ale bolnavilor depresivi (Gershon şi colab., 1982; Weissman şi colab., 1984; Bebbington şi colab., 1988). În studiile epidemiologice, prevalenţa depresiei la femei se reduce considerabil atunci când se controlează efectul statusului profesional şi al altor factori psihosociali (McGuffin şi

colab., 1994), ceea ce pledează pentru faptul că factorii de mediu sunt responsabili pentru prevalenţa ridicată la femei a depresiei UP larg definite.

Maier şi colab. (1992) arată însă că depresia minoră este la fel de frecventă la femei ca şi la bărbaţi. Raportul egal între sexe în privinţa frecvenţei depresiei minore se regăseşte atât la rudele bolnavilor depresivi, cât şi la rudele martorilor normali psihic.

Ratele de concordanţă pentru depresie la gemeni monozigoţi şi dizigoţi variază în funcţie de definirea mai mult sau mai puţin restrictivă a fenotipului. În cazul definiţiei larg inclusive rata de concordanţă la gemeni monozigoţi variază între 38% şi 55% (Slater şi Shields, 1969; Shapiro, 1971; Torgersen, 1985) (cf. McGuffin şi Katz, 1989), în timp ce pentru o definiţie restrictivă rata de concordanţă variază între 0% (Slater şi Shields, 1969) şi 36% (Torgersen, 1985) (cf. McGuffin şi Katz, 1989). În cazul gemenilor dizigoţi, ratele de concordanţă variază între 0% şi 33% pentru definiţia restrictivă şi 14% şi 45% pentru definiţia largă a depresiei.

Riscul morbid considerabil mai mare pentru boala depresivă la rudele bolnavilor depresivi „endogeni" în comparaţie cu riscul pentru aceeaşi boală la rudele depresivilor „nevrotici" (reactivi) ridică problema interacţiunii între factorii genetici şi factorii de mediu în etiologia depresiei UP. Agregarea familială a depresiei se poate datora în acelaşi timp factorilor genetici şi factorilor de mediu familial comun. Procentul din varianta totală a predispoziţiei pentru depresia majoră UP explicat de factorul genetic este de 52%, în timp ce factorilor de mediu comun le revine un procent de 30% din variantă (McGuffin şi Katz, 1989).

Relaţia între vârsta de debut a depresiei majore UP şi încărcătura familială nu este cert stabilită. Mendlewicz şi Baron (1981), Weissman şi colab. (1984) au găsit că vârsta de debut a depresiei UP este dependentă de încărcătura familială, în timp ce Reich şi colab. (1987) au contestat această relaţie. Noi am constatat că riscul psihopatologic global al descendenţilor părinţilor depresivi endogeni UP este semnificativ mai mare pentru descendenţii ai căror părinţi au debut precoce (sub 30 de ani) în comparaţie cu descendenţii părinţilor cu debut tardiv (peste 30 de ani) (Şerbănescu-Grigoroiu şi colab., 1991).

Studiile de psihopatologia dezvoltării au ridicat problema expresivităţii de vârstă a predispoziţiei pentru depresie, mai precis problema homotipiei sau heterotipiei psihopatologiei precursoare a depresiei majore de la vârsta adultă. Acesta este un aspect important al sfatului genetic. Studiul nostru pe descendenţii părinţilor depresivi UP endogeni a arătat faptul că între psihopatologia de adolescenţă şi trăsăturile de personalitate ca expresie subclinică a vulnerabilităţii pentru boală pe de o parte şi depresia de la vârsta adultă pe de altă parte există o relaţie de heterotipie într-o mare parte din cazuri (Şerbănescu-Grigoroiu şi colab., 1991).

Modelele genetice de segregare aplicate în cazul depresiei majore UP au cunoscut toate variantele posibile (modele cu locus major, modele poligenice, modele mixte, modele cu şi fără praguri pentru predispoziţie), dar singura concluzie certă care s-a putut trage din analiza de segregare a fost transmisia familială a depresiei fără a se putea tranşa între un model de locus major şi un model multifactorial

poligenic, factorilor biologici şi culturali de mediu comun şi necomun revenindu-le o contribuţie mai mică sau mai mare în funcţie de severitatea depresiei (McGuffin şi Katz, 1989; Torgersen, 1986; Cox şi colab., 1989; Merikangas şi colab., 1994). Datorită predominării femeilor între bolnavii depresivi multă vreme s-au căutat argumente în favoarea unei transmisii dominante X-dependente, dar treptat s-a dovedit că această transmisie nu corespunde decât unei părţi din cazurile de boală depresivă şi aceasta mai ales când familia este selecţionată prin intermediul unui proband cu depresie bipolară (Cox şi colab., 1989).

EVENIMENTELE DE VIAŢĂ STRESANTE ŞI PREDISPOZIŢIA GENETICĂ ÎN DEPRESIA UNIPOLARĂ

Este bine cunoscut faptul că anumite evenimente stresante se asociază cu debutul unei depresii. Dar există puţine studii care să fi analizat simultan contribuţia factorilor de mediu şi a factorilor genetici la declanşarea depresiei în aceeaşi populaţie.

Pollitt (1972) a arătat că riscul morbid pentru depresie la rudele probanzilor depresivi a căror boală nu a avut nici un motiv exterior de declanşare este de 21%, în comparaţie cu riscul morbid de 6-12%, la rudele probanzilor depresivi a căror boală s-a declanşat în urma unei traume psihice sau fizice.

Studiul britanic al familiilor de depresivi unipolari din zona Camberwell (Bebbington şi colab., 1988) a arătat că în interiorul aceleiaşi familii nu există o asociere între expunerea la evenimente stresante şi apariţia unei depresii.

Relaţia între diateza depresivă şi evenimentele stresante este mediată de trăsăturile de personalitate. În studiul de la Camberwell scorurile pentru anxietate şi depresie ca trăsături de personalitate măsurate prin inventarul de personalitate Eysenck au fost foarte ridicate la probanzii afectaţi de depresie în momentul investigaţiei, foarte mici la probanzii care nu au suferit niciodată de depresie şi medii la probanzii care suferiseră în trecut de depresie.

Kendler şi colab. (1987) au arătat că genele nu exercită un efect diferenţiat asupra simptomelor depresive în comparaţie cu simptomele anxioase. În schimb, factorii de mediu par să influenţeze mai degrabă simptomele anxioase decât simptomele depresive. Această constatare este sprijinită de rezultatele unor studii de risc (Merikangas şi colab., 1988; Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1991) în care s-a dovedit că severitatea psihopatologiei la copiii descendenţi din părinţi depresivi unipolari este mai mare atunci când depresia părintelui afectat este asociată cu simptome anxioase pregnante decât atunci când depresia parentală nu prezintă simptome anxioase.

GENETICA MOLECULARĂ A DEPRESIEI MAJORE UNIPOLARE

În general, genetica moleculară a depresiei unipolare are multe rezultate comune cu genetica moleculară a depresiei bipolare.

Genele-candidat pentru depresia majoră unipolară

Principalele gene candidat studiate în depresia majoră unipolară sunt transportorul de serotonină SLC6A4, receptorul de serotonina 2A (5-HTR2A), tirozin-hidroxilaza (TH) (enzima de limitare a sintezei dopaminei), triptofan-hidroxilaza 1 (TPH1) şi izoforma sa cu expresie cerebrală triptofan-hidroxilaza 2 (TPH2) (limitează rata de sinteză a serotoninei), catechol-o-methyltransferaza (COMT) (catabolismul dopaminei), HTR2A T102C, CREB1(15q25) (Levinson, Biol. Psychiatry, 2006). Gena CREB1 este o genă cu efect sex-specific, fiind implicată în special în depresia unipolară familială cu debut tânăr (sub 20 de ani) la femei (Zubenko şi colab., 2003; 2010).

Puţinele studii *genomewide* de asociere pe populaţie de origine europeană indică gena polybromo de pe cromozomul 3p21 drept un candidat care a atins semnificaţia genomewide atât în eşantioane de bolnavi depresivi unipolari, cât şi în eşantioane de bipolari (McMahon şi colab., Nature Genetics, 2010).

Genetica schizofreniei

GENETICA CLINICĂ

Riscul morbid *lifetime* pentru schizofrenie în populaţia generală din orice parte a lumii este aproximativ 1%.

În etiologia schizofreniei au fost incriminaţi în secolul XX de la factori de mediu familial non-genetici (factori psihodinamici generaţi de aşa-zişi părinţi „schizofrenogeni", moduri de comunicare intrafamilială defectuoase), mediul de dezvoltare intrauterin, traumatisme perinatale, infecţii virale până la foametea din timpul războiului şi din anii imediat următori.

Disputa referitoare la contribuţia relativă a factorilor genetici şi a factorilor de mediu la cauzalitatea bolii este mai intensă în cazul schizofreniei decât în cazul bolii bipolare, deoarece aproximativ 60% dintre pacienţii schizofreni nu au rude afectate de schizofrenie între rudele de gradele I-II (Bleuler, 1978). Totuşi studiile pe gemeni, studiile de adopţiune şi studiile familiale favorizează componenta genetică a bolii.

a) Studiile pe gemeni. Studiile vechi întreprinse de Luxemburger (1928), Kallman (1946) şi Slater (1953) au indicat o rată de concordanţă de 65% la gemenii monozigoţi. McGuffin şi colab. (1984) au găsit o rată de concordanţă similară (67%),

iar Onstad şi colab. (1991), utilizând criteriile DSM III-R, au găsit o rată de concordanţă de 48% la gemenii monozigoţi şi de 4% la gemenii dizigoţi. Gottesman şi Shields (1982) au studiat gemeni monozigoţi crescuţi separat şi au găsit o rată de concordanţă de 58% pentru schizofrenie.

b) Studiile de adopţiune. Atât studiul lui Heston din 1966, cât şi studiul grupului lui Rosenthal din 1971, care au investigat copii ai părinţilor schizofreni adoptaţi de părinţi din populaţia generală şi i-au comparat cu descendenţi ai părinţilor non-schizofreni de asemenea adoptaţi, au găsit rate crescute de schizofrenie la descendenţii părinţilor schizofreni în comparaţie cu descendenţii părinţilor non-schizofreni. În studiul lui Rosenthal şi colab., majoritatea copiilor de schizofreni aveau tatăl afectat şi fuseseră născuţi înaintea debutului bolii parentale.

Wender şi colab. (1974) au studiat copii adoptaţi de părinţi psihotici. Adoptaţii care aveau părinţi biologici schizofreni au avut o rată mare de boli de spectru schizofren în timp ce adoptaţii cu părinţi biologici normali nu au prezentat aceste tulburări.

c) Studiile familiale. Gottesman şi Shields (1991) au compilat datele a 40 de studii familiale întreprinse între 1920 şi 1987 în Europa occidentală şi au constatat că riscul morbid pentru schizofrenie la rudele unui proband schizofren scade odată cu gradul de rudenie. Fraţii unui proband schizofren prezintă un risc de 8%, părinţii un risc de 6%, în timp ce copiii săi au un risc de 13%. În cazul verilor primari, riscul scade la 2%. Pentru cogeamănul monozigot al unui geamăn afectat, riscul este de 48%.

Există şi studii familiale care nu au găsit rate crescute de schizofrenie la rudele de gradul I ale schizofrenilor în comparaţie cu rudele martorilor, de exemplu Abrams şi Taylor (1983), Coryell şi Zimmerman (1988). Se pare însă că aceste studii conţin insuficienţe metodologice (Kendler, 1988).

Studiile familiale mai recente relatează o frecvenţă crescută a tulburărilor de personalitate schizotipale la rudele de gradul I ale pacienţilor schizofreni cu un risc de recurenţă variind între 2% şi 14% (Webb şi Levinson, 1993) şi depresie unipolară cu un risc de recurenţă între 14% şi 20% (Gershon şi colab., 1988; Maier şi colab., 1993).

Evaluarea magnitudinii componentei genetice a schizofreniei este corelată cu problema definirii fenotipului schizofren în sens restrâns şi în sens larg. Concret, această problemă implică întrebarea dacă rudele probanzilor schizofreni care prezintă tulburări non-schizofrene (depresie unipolară, boli schizoafective, psihoze atipice, tulburări de personalitate schizotipală şi paranoidă) trebuie considerate ca fenotip afectat sau nu. Considerarea acestor tulburări ca fenotip afectat extins în calculele de determinare a eritabilităţii şi a modului de transmisie genetică modifică rezultatele într-o măsură foarte mare.

O nouă lumină o aruncă asupra definirii fenotipului schizofreniei noile tipologii ale acestei boli. O clasificare foarte interesantă este aceea prezentată în 1992 de Castle şi colab. Aceştia au propus o tipologie a schizofreniei bazată pe vârsta de de-

but şi sexul pacientului: tipul neurodevelopmental (tipul A) în care predomină băieţii, are debut înainte de 30 de ani, are istorie familială pozitivă de schizofrenie şi complicaţii obstetricale; tipul paranoid (tipul B), în care raportul între sexe este aproape egal; tipul schizoafectiv (tipul C), în care predomină femeile, riscul familial pentru schizofrenie este foarte redus, în schimb rudele prezintă risc morbid pentru boli afective. Tipurile B şi C au distribuţii similare ale vârstei de debut.

Particularităţi neuropsihologice şi neurofiziologice (endofenotipice) ca indicator al vulnerabilităţii pentru boală la rudele neafectate clinic ale bolnavilor schizofreni

Iniţial, studiile neuropsihologice şi neurofiziologice ale copiilor descendenţi din părinţi schizofreni (Erlenmeyer-Kimling şi colab., 1987; Erlenmeyer-Kimling, 2001) şi ulterior studiul rudelor adulte neafectate din punct de vedere psihiatric ale probanzilor schizofreni au arătat că aceştia prezintă anumite particularităţi stabile în comparaţie cu martorii normali, particularităţi care pot fi considerate expresia vulnerabilităţii latente pentru boală. Aceste particularităţi constau în următoarele:

a) în plan cognitiv: dificultăţi de abstractizare, de formare a conceptelor, de procesualizare a informaţiei şi rigiditate (dificultate de adaptare la schimbarea criteriului) în gândire; dificultăţi de memorie verbală, auditivă şi spaţială; dificultăţi de concentrare a atenţiei şi de selecţie a stimulilor în sarcini complexe; dificultăţi de planificare a activităţii; fluenţa verbală scăzută şi bizarerii de limbaj;

b) în plan afectiv: reactivitate emoţională redusă şi retracţie socială;

c) în plan neurofiziologic – tulburări ale mişcărilor oculare de urmărire lentă şi ale potenţialelor evocate (amplitudinea P300);

d) în plan neurologic – semne neurologice uşoare.

Studii foarte recente arată că simptome schizofrene şi schizotipale izolate (mai ales simptome negative) au o frecvenţă crescută la rudele neafectate ale bolnavilor schizofreni (Kendler şi colab., 1995a).

Psihopatologia de dezvoltare a copiilor descendenţi din părinţi schizofreni

Încă din copilăria mică, copiii părinţilor schizofreni (ca grup statistic) prezintă semne de „deficit neurointegrativ" (dezvoltare proastă a coordonării senzorio-motorii fine şi a percepţiei) (Asarnow Rosenbaum, 1988). După 7-8 ani, expresia deficitului neurointegrativ se complică cu deficitul marcat de atenţie şi de prelucrare a informaţiei în sarcini complexe (Erlenmeyer-Kimling şi Cornblatt, 1987). După vârsta de 10 ani apar tulburări uşoare de gândire formală (devieri de la criteriul logic în

operaţiile de clasificare, tendinţa la flux asociativ divagant) (Parnas şi colab., 1982; Weintraub und Neale, 1984; Mednick şi colab., 1987) şi se accentuează discrepanţa între nivelul de dezvoltare al diferitelor funcţii cognitive.

Mai mulţi autori au arătat că nivelul de inteligenţă măsurat cu scalele Wechsler scade la copiii părinţilor schizofreni pe măsura înaintării în vârstă, în timp ce la copiii părinţilor normali şi la copiii bolnavilor afectivi, nivelul de inteligenţă creşte cu vârsta (Erlenmeyer-Kimling şi colab., 1987; Weintraub şi Neale, 1984; Wynne şi colab., 1987).

Dezvoltarea emoţională şi socială a copiilor părinţilor schizofreni este caracterizată de răceală, rezonanţă emoţională redusă, indiferenţă, retracţie, instabilitate emoţională, impulsivitate, iritabilitate, opoziţionism, lipsa de iniţiativă şi diapazon redus de interese (Fisher şi colab., 1982; Parnas şi colab., 1982; Weintraub şi Neale, 1984; Fish, 1987).

Modelele de transmisie genetică a schizofreniei

Datele de psihopatologie familială furnizate de studiile de epidemiologie genetică nu sunt compatibile cu ipoteza unei transmisii mendeliene a schizofreniei. Modelele poligenice cu praguri de predispoziţie, în care se presupune că boala se datorează mai multor gene cu efecte mici, situate în loci diferiţi (Gottesman şi Shields, 1967) par să satisfacă cel mai bine datele empirice. Modelele poligenice au fost testate fie sub forma modelelor multifactorial-poligenice (incluzând efecte de mediu), fie sub forma modelelor oligogenice (implică gene puţine cu efecte moderate), fie sub forma modelelor mixte (o genă majoră cu fundal poligenic). Aceste modele reuşesc să explice observaţia că riscul de recurenţă la rudele de gradul I ale probanzilor schizofreni creşte odată cu severitatea bolii la proband în ipoteza că severitatea mai mare a bolii este expresia unei încărcături genetice mai mari (McGuffin şi colab., 1994). Dar analiza de segregare nu a reuşit până acum să tranşeze între diferitele variante ale modelelor poligenice. Una dintre explicaţii este faptul că s-a căutat un singur model de transmisie care să explice unitar transmisia într-un eşantion de familii. Eterogenitatea cauzală a schizofreniei implică probabil mai multe moduri de transmisie, fiecare mod fiind aplicabil unui grup de familii. Gottesman şi Shields (1982) au propus modelul de transmisie „combinat", care presupune că în unele familii boala se datorează mutaţiei cauzate de o genă majoră, în altele unor gene multiple, în altele unei transmisii multifactoriale cu sau fără efecte de genă majoră, în altele unor factori de mediu. În prezent, analiza de segregare a datelor de psihopatologie familială nu mai poate aduce alte clarificări asupra modului de transmisie genetică a schizofreniei, această sarcină revenind geneticii moleculare.

O teorie interesantă este aceea a lui Crow (1988), care presupune că regiunea pseudo-autozomală a cromozomilor sexului ar putea conţine gena schizofreniei.

Regiunea pseudo-autozomală este o porţiune mică a cromozomilor X şi Y, între care poate avea loc o recombinare în timpul meiozei masculine. Localizarea în regiunea pseudo-autozomală conduce la faptul că modul de transmisie al schizofreniei nu corespunde modelelor sex-dependente. Ipoteza lui Crow se bazează pe observaţia că atunci când tatăl este transmiţător, copiii de acelaşi sex sunt semnificativ mai frecvent afectaţi; deci dacă gena este localizată pe cromozomul X, atunci fetele sunt mai frecvent afectate, iar dacă gena este situată pe cromozomul Y, atunci copiii de sex masculin sunt semnificativ mai frecvent afectaţi. Dacă mama este transmiţătoare, atunci copiii afectaţi sunt în aceeaşi măsură fie de acelaşi sex, fie de ambele sexe. Unele studii moleculare au adus dovezi în sensul acestei ipoteze, arătând că perechi de fraţi afectaţi prezentau semnificativ mai frecvent alele din regiunea pseudo-autozomală (Collinge şi colab., 1991; Dann şi colab., 1996); alte studii întreprinse de acelaşi grup pe un alt eşantion de familii nu au replicat însă aceste rezultate (Crow şi colab., 1996).

Vârsta parentală şi riscul de schizofrenie la descendenţi

Opinia că vârsta parentală la concepţia (naşterea) copilului ar putea influenţa riscul ca acesta să dezvolte o tulburare psihică la vârsta adultă, şi în special schizofrenie, are o lungă tradiţie, care se regăseşte în publicaţiile ilustrului psihiatru şi genetician britanic Penrose (1955).

Studiile care au investigat relaţia dintre vârsta parentală şi riscul de schizofrenie la copii au pus în evidenţă fie importanţa vârstei paterne înaintate (Malaspina şi colab., 2001; Dalman şi Allebeck, 2002; Byrne şi colab., 2003; Zammit şi colab., 2003), fie importanţa vârstei înaintate a ambilor părinţi (Bojanowski şi Gerylovova, 1967; Byrne şi colab., 2003; El-Saadi şi colab., 2004; Menezes, 2009). O a treia categorie de studii nu a relevat nici o influenţă a vârstei parentale asupra riscului de schizofrenie la descendenţi (Betranpetit, Fananas, 1993; Pulver, 2004).

Un studiu de cohortă de naştere bazat pe registrele daneze (Byrne şi colab., 2003) a constatat interacţiune semnificativă între sexul copilului şi vârsta paternă în influenţarea riscului pentru schizofrenie; vârsta paternă mai mare de 40 de ani creştea riscul de schizofrenie în special la copiii de sex feminin. Vârsta maternă avansată a avut o influenţă mai slabă, dar semnificativă în special la copiii de sex masculin. Explicaţia acestei observaţii a fost legată de probabile mutaţii de *nuovo* X-dependente care ar putea surveni în unele familii.

Două studii de cohortă de naştere bazate pe date de registru din Israel (Malaspina şi colab., 2001) şi Danemarca (Byrne şi colab., 2003) au examinat relaţia dintre vârsta parentală şi vârsta la prima spitalizare pentru schizofrenie a descendenţilor; nu s-a putut stabili nici o corelaţie.

Malaspina şi colab. (2002) au observat într-un mic grup de schizofreni că taţii cazurilor sporadice sunt mai în vârstă decât taţii cazurilor familiale, ceea ce ar fi în

concordanţă cu explicaţia biologică a efectului vârstei parentale avansate asupra riscului de boală la descendenţi.

Vârsta parentală înaintată şi în special vârsta paternă înaintată (peste 35 de ani) ar putea genera mutaţii punctuale (substituţie de baze) deoarece celulele germinale masculine suferă diviziuni în mod continuu pe parcursul vieţii reproductive care se acumulează cu vârsta (840 de diviziuni până la vârsta de 50 de ani) (Crow, 2000). Dimpotrivă, ovulul suferă numai 23 de diviziuni celulare şi toate au loc în viaţa intrauterină, deci nu sunt dependente de vârsta maternă. Dar modificări biologice induse de vârsta maternă nu pot fi excluse complet. Cel mai bun exemplu îl reprezintă sindromul Down. Multe modificări cromozomiale sau deleţii intragenice sânt de origine maternă (Crow, 2000).

Vârsta paternă înaintată poate creşte riscul pentru boala psihică prin diferite mecanisme dependente de vârstă precum erorile de replicare a ADN, creşterea instabilităţii ADN, expansiunea de repetiţii de nucleotide, modificări epigenetice de demetilare a ADN şi alterări ale expresiei genelor, variaţii ale numărului de copii genomice (CNV). Faptul că explicaţia biologică a efectului vârstei paterne asupra riscului de boală psihică nu este uşor de dat este ilustrată de studii recente referitoare la CNV în schizofrenia sporadică, asociată cu vârsta paternă înaintată (Malaspina şi colab., 2002). Bassett şi colab. (2008) şi Xu şi colab. (2008) au găsit mai multe deleţii şi duplicaţii la pacienţii schizofreni sporadici în comparaţie cu martorii normali, dar nu au găsit nici o corelaţie cu vârsta paternă sau maternă.

GENETICA MOLECULARĂ A SCHIZOFRENIEI

Genele-candidat

În prezent date ferme asupra bazei molecular-genetice a schizofreniei nu există, dar datorită progresului metodelor de laborator câteva gene frecvent replicate în diferite populaţii par să fie promiţător asociate cu vulnerabilitatea pentru schizofrenie. Între acestea se numără Neuregulin 1 (NRG1) (cromozom 8p), Dysbindin 1 (DTNBP1) (cromozom 6p), G72/G30 denumită şi DAOA/G30 (cromozom 13q33) şi Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) (cromozom) (Owen şi colab., 2009; Gill şi colab., 2010). Aceste gene au fost asociate nu numai cu simptomatologia psihotică, ci şi cu deficite cognitive (fenotipul intermediar) din sfera memoriei şi atenţiei atât la pacienţi, cât şi la rudele lor de gradul I neafectate clinic (Gill şi colab., 2010). Cu toate acestea, alelele de risc ale acestor gene nu sunt considerate cauzale pentru că nu au fost replicate consistent în toate studiile. Consistenţa implică replicarea aceloraşi alele sau aceloraşi haplotipuri în toate studiile, ceea ce nu este cazul încă în schizofrenie (Owen et al, 2009).

Complexul G72/G30 este asociat nu numai cu schizofrenia, ci şi cu unele caracteristici ale bolii bipolare, în unele studii apărând asocierea cu trăsăturile psihotice incongruente, în particular cu delirul de persecuţie (Schulze şi colab., 2005; Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 2010), iar în alte studii cu episoadele afective non-psihotice (Williams şi colab., 2006; Grigoroiu-Şerbănescu şi colab. 2010), dar foarte rar cu fenotipul global de boală bipolară (Hattori şi colab., 2003). De altfel suprapunerea moleculară între schizofrenie şi boala bipolară a fost observată încă din anul 2000 (Berrettini, 2000), ceea ce nu este surprinzător dacă ne gândim la simptomele psihotice incongruente cu dispoziţia emoţională şi la sindromul depresiv, care sunt comune tabloului clinic al celor două boli.

Studiul genomewide în schizofrenie

Ca şi în boala bipolară studiile *genomewide*, şi mai ales cele de asociere (GWAS) sunt încă la început, deoarece acestea reclamă eşantioane de ordinul a cel puţin 10 000 de subiecţi pentru a putea îndeplini criteriile de semnificaţie statistică a rezultatelor. GWAS actuale, în care s-au genotipat sute de mii de SNP, au indicat câteva gene care au atins semnificaţia statistică atât în schizofrenie, cât şi în boala bipolară, şi anume: ANK3, CACNA1C, ZNF804A (Craddock şi colab., Schizophrenia Bulletin, 2009). Însă multe alte gene considerate candidaţi puternici pentru schizofrenie nu au atins semnificaţia genomewide şi nu au fost replicate.

Un alt mecanism biologic recent incriminat în etiologia schizofreniei o reprezintă variaţia numărului de copii genomice (CNV), care a fost depistată mai ales în cazuri de schizofrenie sporadică (Xu şi colab., Nature Genetics, 2008, Basset şi colab., 2008). CNV rare (cu frecvenţa alelei minore mai mică de 1% în populaţie), în special cele de pe cromozomul 22q11 (deleţia VCFS, 1q21.1 şi 15q13 pot crea riscul de schizofrenie. Aceleaşi CNV menţionate şi alte CNV conferă în acelaşi timp risc pentru autism sau retardaţii mintale.

Suprapunerea moleculară dintre schizofrenie şi boala bipolară

După primele observaţii ale lui Berrettini (2000) referitoare la existenţa unor loci comuni pentru schizofrenie şi boala bipolară numeroase studii ulterioare de gene-candidat şi *genomewide* au evidenţiat multe gene comune pentru cele două boli, ca de exemplu gene situate pe cromozomii 8p22, 10p14, 18p11, 22q11 (Berrettini, 2003). Suprapunerea nu este surprinzătoare deoarece s-a constatat că 21 din cele 23 de perechi de cromozomi adăpostesc gene care contribuie la vulnerabilitatea pentru schizofrenie (Crow 2007; Tandon şi colab., 2008) şi regiuni care prezintă *linkage* cu boală bipolară au fost identificate pe toate perechile de cromozomi (Serretti şi Mandelli, 2008).

Cel mai mare studiu familial realizat vreodată, pe două milioane de familii nucleare, în Suedia (Lichtenstein şi colab., Lancet, 2009) vine în sprijinul datelor moleculare, care indică o mare suprapunere biologică a schizofreniei şi bolii bipolare. Acest studiu a arătat că riscul de recurenţă al schizofreniei la copiii unui părinte schizofren este de 10%, iar riscul pentru boala bipolară la aceiaşi copii este de 5,2%. Riscul de boală bipolară la copiii unui părinte bipolar este de 6,2%, iar riscul de schizofrenie la aceşti copii este de 2,4%. Faptul că acelaşi părinte cu schizofrenie sau boală bipolară poate avea copii care pot avea oricare din cele două boli, deşi cu probabilităţi diferite, indică prezenţa suprapunerii vulnerabilităţii genetice a schizofreniei şi bolii bipolare. Totuşi se pare că exixtă gene care pot provoca atât schizofrenie, cât şi boală bipolară şi gene care provoacă fie una, fie alta dintre cele două boli, deoarece o proporţie importantă a variantei genetice nu a fost comună.

În studiul lui Lichtenstein şi colab. (2009), eritabilitatea schizofreniei a fost de 64,3%, iar eritabilitatea bolii bipolare de 58,6%. Aceste estimări ale eritabilităţii celor două boli bazate pe studiu familial sunt mai mici decât estimările bazate pe meta-analize ale studiilor pe gemeni.

Genetica tulburărilor anxioase

Cu cât o trăsătura sau o stare deviază mai puţin faţă de medie cu atât este mai dificil de determinat dacă există factori genetici care o influenţează şi de aceea ea atrage mai puţin şi pe cercetători. Acesta este şi cazul tulburărilor anxioase, care nu beneficiază de acelaşi corp de date clinico-genetice şi molecular-genetice ca schizofrenia şi boala bipolară.

Spre deosebire de bolile psihice majore, în cazul tulburărilor anxioase elucidarea mecanismelor genetice subiacente este mai complicată datorită importantei contribuţii a experienţei individuale în declanşarea acestor tulburări. Studiile pe gemeni arată că, de exemplu, fobia simplă, tulburare în care experienţa individuală este un element declanşator foarte importanat, are o eritabilitate redusă (Torgersen, 1983; Kendler şi colab., 1992).

Un alt factor care împiedică elucidarea mecanismelor genetice ale tulburărilor anxioase îl reprezintă comorbiditatea unor tulburări anxioase cu alte tulburări anxioase şi cu depresia. De exemplu anxietatea generalizată este adesea însoţită de atacuri de panică la mulţi pacienţi.

Conform unui studiu longitudinal efectuat de Krieg şi colab. (1987), două treimi din cazurile de tulburări anxioase se cronicizează în ciuda tratamentului şi pacienţii se obişnuiesc cu boala nemaisolicitând ajutor.

EPIDEMIOLOGIA TULBURĂRILOR ANXIOASE ÎN POPULAŢIA GENERALĂ

Tulburările anxioase sunt frecvente în populaţia generală. Kessler şi colab. (2005) indică o prevalenţă *lifetime* de 28,8% pentru toate tulburările anxioase diagnosticate după criterile DSM IV în populaţia americană. Celelalte tulburări anxioase au următoarele prevalenţe în studiul lui Kessler şi colab. (2005): tulburarea anxioasă generalizată – 5,2%; atacurile de panică – 4,7%; boala obsesiv-compulsivă – 1,6%; agorafobia fără panică – 1,4%; fobia socială – 12,1%; fobii specifice – 12,5%; anxietatea de separare – 5,2%.

DOVEZI DE TRANSMISIE GENETICĂ A TULBURĂRILOR ANXIOASE

Studiile pe gemeni

Studiul ratelor de concordanţă la gemeni reprezintă însă prima metodă care aduce dovezi capitale în favoarea condiţionării genetice a unei tulburări sau trăsături. Slater şi Shields (l969) au observat o rată de concordanţă de 50% pentru „stări anxioase" la gemenii monozigoţi (MZ), în timp ce rata de concordanţă era de numai 2-3% la gemenii dizigoţi (DZ). Aceste rezultate au fost replicate după apariţia criteriilor DSM III şi DSM III-R de Torgersen (1983) şi de Skre şi colab. (1993), Kendler şi colab., (1992; 1995b), Andrews şi colab. (1990).

Studiul norvegian al lui Skre şi colab. (1993) pe perechi de gemeni de acelaşi sex selectate după criteriul ca geamănul proband să prezinte o tulburare anxioasă şi în care tulburările anxioase au fost diagnosticate după criterii DSM III-R, găseşte o rată de concordanţă *proband-wise* pentru *orice tulburare anxioasă* de 80% la gemenii monozigoţi şi de 45% la gemenii dizigoţi.

Ratele de concordanţă din acest studiu nu diferenţiază semnificativ gemenii monozigoţi de gemenii dizigoţi (probabil şi din cauza numărului redus de perechi). Totuşi atacurile de panică au fost de mai mult de două ori mai frecvente la gemenii monozigoţi decât la cogemenii dizigoţi ai gemenilor probanzi cu atacuri de panică.

În acelaşi studiu *anxietatea generalizată pură* a fost de patru ori mai frecventă la cogemenii probanzilor MZ decât la cogemenii probanzilor DZ. O treime din cogemenii probanzilor MZ cu atacuri de panică aveau în acelaşi timp şi anxietate generalizată faţă de numai o cincime din cogemenii probanzilor DZ. În schimb nici un cogeaman cu anxietate generalizată nu avea şi atacuri de panică. Interpretarea acestor date, care reprezintă replica studiului lui Torgersen din 1983, este aceea că atacurile de panică nu au o componentă genetică mai puternică decât anxietatea generalizată.

Atât în studiul lui Skre şi colab.(1993), cât şi în studiile lui Torgersen (1983), Andrews şi colab. (1990) şi Kendler şi colab. (1992) raportul de concordanţă între gemenii MZ şi cei DZ a fost nesemnificativ, dar în studiul lui Skre şi colab., deşi nesemnificativ, raportul MZ:DZ a fost de 4,3:1 în favoarea MZ. Pe de altă parte, toţi probanzii cu anxietate generalizată pură din acest studiu aveau în istoria lor şi o tulburare afectivă, iar cogemenii probanzilor monozigoţi cu anxietate generalizată aveau semnificativ mai des şi o tulburare afectivă comorbidă. Când Kendler şi colab. (1992) au exclus din calculul ratei de concordanţă toate perechile de monozigoţi care aveau atât anxietate generalizată, cât şi depresie majoră, nu le-a mai rămas decât o singură pereche de gemeni MZ concordanţă pentru anxietate generalizată. Aceste date pot fi interpretate în sensul că anxietatea generalizată este eritabilă numai la pacienţii în a căror istorie există şi o tulburare afectivă.

În 1990, Torgersen a avansat ipoteza că acele cazuri mixte care prezintă simultan depresie majoră şi o tulburare anxioasă sunt din punct de vedere genetic legate de diateza depresiei majore şi nu de diateza tulburării anxioase.

Kendler şi colab. (1992) a evaluat componeta genetică aditivă a tulburării anxioase generalizate la numai 0,23.

Prevalenţa *fobiei simple şi a fobiei sociale* a fost aceeaşi la cogemenii probanzilor monozigoţi şi a celor dizigoţi, ceea ce sugerează că aportul genelor la apariţia acestor tulburări nu este important, fapt confirmat şi de studiile lui Torgersen (1983) şi Kendler şi colab. (1992).

Pentru *boala obsesiv-compulsivă* studiul gemenilor nu a relevat o componentă genetică nici în datele lui Skre şi colab. (1993), nici în datele lui Torgersen şi colab. (1983), deşi Pauls (2010) estimează o componentă genetică puternică a bolii obsesiv-compulsive pe baza agregării familiale a bolii.

În fine, conform datelor din studiul lui Skre şi colab. (1993), tulburarea posttraumatică de stres (cu anxietate) are şi ea o componentă genetică. La cogemenii probanzilor MZ această tulburare a fost de două ori mai frecventă decât la cogemenii probanzilor DZ.

Studiile familiale

a) **Atacurile de panică, anxietatea generalizată, fobiile, anxietatea de separare**

Populaţiei de gemeni i se poate reproşa că reprezintă o populaţie specială, rară, care nu este reprezentativă pentru populaţia generală. De aceea analiza implicării factorilor genetici în etiologia tulburărilor anxioase trebuie efectuată şi prin studiul familiilor recrutate din populaţia generală.

Noyes şi colab. (1987) au investigat frecvenţa tulburărilor anxioase la rudele de gradul I ale probanzilor cu anxietate generalizată, cu atacuri de panică, cu agorafobie şi la rudele martorilor normali psihic utilizând criteriile diagnostice DSM III. Rudele probanzilor cu anxietate generalizată au prezentat o frecvenţă crescută a

anxietaţii generalizate în comparaţie cu rudele martorilor, dar nici o altă tulburare anxioasă nu a diferit ca frecvenţa la rudele acestor probanzi faţă de rudele martorilor normali. Este interesant de observat ca din cei 20 de probanzi cu anxietate generalizată, 14 avuseseră şi episoade de depresie majoră. De asemenea, şi rudele acestor probanzi, care aveau anxietate generalizată, prezentaseră la rândul lor episoade de depresie secundară.

Noyes şi colab. (1987) au mai constatat că 60% din pacienţii cu anxietate generalizată au o tulburare de personalitate de tip dependent sau au cel puţin trăsături pregnante aparţinând personalităţii dependente.

Anxietatea de separare, manifestată în copilărie, are o componentă genetică familială exprimată printr-o rată înaltă de concordanţă părinte-copil (Silove şi colab. 1995). Un studiu australian recent (Manicavasagar şi colab., 2001) estimează această rată la 69%.

b) Boala obsesiv-compulsivă are o prevalenţă *lifetime* de 2-3% în populaţia generală (Robins şi colab., 1984; Pauls, 2010). La rudele de gradul I ale probanzilor obsesiv-compulsivi rata de boală obsesiv-compulsivă variază de la 5% (Rüdin, 1953) la 8% (Brown, 1942) la părinţi şi de la 2,3% (Rüdin, 1953) la 7% (Brown, 1942) la fraţi.

Personalitatea obsesiv-compulsivă variază între 3% (Rüdin, 1953) şi 33% (Brown, 1942) la părinţi şi între 3% (Ruedin, 1953) şi 20% Brown, 1942) la fraţi. În total, în aceste două studii valabile şi astăzi, părinţii au fost afectaţi psihiatric în procent de 40% (Rüdin) – 50% (Brown), iar fraţii în procent de 19% (Ruedin) – 36% (Brown). Rosenberg (1967) găseşte numai un procent de 0,4% boala obsesiv-compulsivă la rudele de gradul I ale probanzilor obsesiv-compulsivi.

Mai recent, studiul familial bazat pe criteriile operaţionale RDC realizat de McKeon şi Murray (1987) a arătat că rudele de gradul I ale bolnavilor obsesiv-compulsivi prezintă o morbiditate psihiatrică semnificativă şi de două ori mai crescută decât rudele martorilor normali psihic (54% faţă de 25%), dar acest exces de morbiditate provine din prezenţa altor tulburări psihice, nu a bolii obsesiv-compulsive, care a avut o rată de 0,7% atât la rudele bolnavilor, cât şi la rudele martorilor.

Un alt rezultat interesant al acestui studiu a fost corelaţia pozitivă semnificativă între gradul de obsesionalitate al probanzilor şi cel al mamelor, surorilor şi fiilor probanzilor pe de o parte, şi absenţa corelaţiei dintre gradul de obsesionalitate al probanzilor şi cel al taţilor şi fraţilor lor. (Gradul de obsesionalitate a fost determinat prin inventarul de obsesionalitate Leyton.) Două treimi din probanzii obsesiv-compulsivi au prezentat personalitate premorbidă de tip obsesiv-compulsiv.

Atât studiile mai vechi ale lui Brown şi Rudin, dar mai ales studiul modern al lui McKeon şi Murray arată că boala obsesiv-compulsivă în sine nu prezintă o agregare familială importantă, ci pare să fie mai degrabă legată de o vulnerabilitate genetică nespecifică pentru boli psihice.

c) Componenta genetică a anxietăţii ca trăsătură de personalitate

Anxietatea ca trăsătură stabilă de personalitate are o componentă genetică aditivă estimată la 30% în studiul pe gemeni al lui Silove şi colab. (1995). Şi alte studii

de genetică comportamentală efectuate pe gemeni monozigoţi estimează la acelaşi nivel de 30%-40% componenta genetică aditivă a trăsăturii anxioase de personalitate (Jardine şi colab., 1984; MacKinnon şi colab., 1990). Nevrotismul definit în sensul inventarului de personalitate Eysenck (1975), cu care anxietatea are o corelaţie de cca de 0,20, are în populaţia neselecţionată de gemeni o componentă genetică aditivă care atinge 26% la bărbaţi şi 67% la femei în studiul lui MacKinnon şi colab. (1990).

COMORBIDITATEA ŞI CO-TRANSMISIA TULBURĂRILOR ANXIOASE

În 1970 Feinstein a introdus termenul de „comorbiditate" pentru a atrage atenţia celor care efectuau cercetări cu scop terapeutic asupra efectului pe care îl poate avea coexistenţa unor tulburări diferite. Se ştie că tulburările anxioase sunt frecvent comorbide cu tulburările depresive si cu alcoolismul. Din punct de vedere genetic se pune întrebarea care este relaţia de co-transmisie a acestor tulburări.

Două studii familiale mai recente, bazate pe criterii DSM III-R, (Skre, 1994; Merikangas, 1994) încearcă să răspundă acestei probleme.

Studiul lui Skre şi colab. (1994) aduce precizări asupra co-transmisiei tulburărilor anxioase cu tulburările comorbide de tip afectiv şi toxicomanii (în particular alcoolism) prin analiza prevalenţei tulburărilor anxioase, afective şi a toxicomaniilor la rudele de gradul I non-gemene ale probanzilor gemeni cu tulburări anxioase, cu tulburări afective şi toxicomanii recrutaţi din cadru clinic. Concluziile studiului arată că: 1) atacurile de panică şi anxietatea generalizată au fost mai frecvente la rudele de gradul I ale probanzilor cu tulburări anxioase, ceea ce confirmă transmisia lor familială; 2) diferenţe semnificative între sexe în privinţa prevalenţei tulburărilor anxioase au apărut numai la rudele probanzilor anxioşi; 3) comorbiditatea anxietăţii cu tulburările afective a apărut numai la rudele probanzilor care prezentau ei înşişi ambele categorii de tulburări; 4) toxicomaniile au fost mai frecvente numai la rudele probanzilor care aveau simultan diagnosticul de tulburare anxioasă şi toxicomanie; 5) frecvenţa crescută a fobiei simple la rudele tuturor grupurilor de probanzi sprijină ideea că există un risc crescut pentru fobii la rudele diverselor categorii de bolnavi psihic, nu numai la rudele bolnavilor fobici sau anxioşi.

Merikangas, Risch şi Weissman (1994) au efectuat o analiză de segregare în care au urmărit co-transmisia în familii cu probanzi depresivi majori, familii cu probanzi cu alcoolism plus depresie, plus anxietate, familii cu probanzi cu alcoolism şi depresie, familii cu probanzi cu anxietate şi depresie şi familii normale. Concluziile acestui studiu au fost următoarele: a) diateza alcoolismului se transmite independent de diateza anxietăţii şi depresiei, deşi are un anumit grad de suprapunere cu diatezele celor două categorii de tulburări; b) diateza anxietăţii se transmite împreună

cu diateza depresiei; c) efectele mediului comun asupra co-transmisiei nu au fost semnificative; d) o parte importantă din varianta predispoziţiei pentru anxietate şi depresie a fost atribuită factorilor unici de mediu.

Studiile de risc (copiii descendenţi din părinţi cu tulburări anxioase) şi precursorii tulburărilor anxioase

Studierea copiilor descendenţi din părinţi, în special mame, cu tulburări anxioase, a servit atât scopuri genetice, cât şi scopul validării ca entitate diagnostică a unor tulburări anxioase, deoarece, după cum este cunoscut, multe dintre aceste entităţi utilizate astăzi în mod curent în practica dignostică au apărut de abia odată cu DSM III.

Studiul lui Breslau şi colab. (1986) efectuat pe copii în vârstă de 8-23 de ani, deescendenţi din mame recrutate din populaţia generală şi diagnosticate prin interviu clinic (DIS bazat pe criterii DSM III) cu diagnosticul de anxietate generalizată sau de depresie majoră nu găseşte agregare familială a anxietăţii generalizate. Prezenţa tulburării anxioase generalizate la mame, neînsoţită de o tulburare depresivă majoră, nu conduce la un risc mai crescut pentru anxietate generalizată la copii de vârsta 8-23 de ani în comparaţie cu copiii de aceeaşi vârstă descendenţi din mame care nu prezintă nici anxiatate, nici depresie.

În schimb copiii descendenţi din mame cu depresie majoră au risc crescut pentru anxietate generalizată şi anxietate de separare în perioada 8-17 ani şi pentru depresie majoră în perioada 18-23 de ani.

Acelaşi rezultat a apărut şi în studiile pe copii şi adolescenţi descendenţi din părinţi cu depresie majoră unipolară recrutaţi din populaţia psihiatrică. Merikangas şi colab. (1988) şi Grigoroiu-Şerbănescu şi colab. (1991) au găsit rate semnificativ crescute de tulburări anxioase şi mai mari decât ratele de tulburări afective la aceşti copii şi mai ales la fete în comparaţie cu copiii-martori descendenţi din părinţi normali psihic. Mai mult, Grigoroiu-Şerbanescu şi colab. (1991) au găsit că riscul pentru orice tulburare psihopatologică creşte la copiii depresivilor majori unipolari dacă în tabloul clinic al depresiei părintelui sânt pregnante simptomele anxioase.

Prevalenţa crescută a tulburărilor anxioase la copiii sub 18 ani descendenţi din părinţi cu depresie majoră ridică întrebarea dacă tulburările anxioase în copilărie sunt un semn al unei vulnerabilităţi specifice pentru boli anxioase sau pentru boli afective la vârsta adultă sau sunt un semn de vulnerabilitate nespecifică pentru orice tulburare psihiatrică, fie ea de etiologie genetică sau provocată de mediu.

Last şi colab. (1987) constată că 83% din copiii trataţi pentru anxietate de separare sau tulburare hiperanxioasă (corespondentul la copil al anxietăţii generalizate la adulţi) au mame cu tulburări anxioase. Tulburările afective, în special depresia majoră, nu au avut o frecvenţă crescută la aceste mame, ceea ce contrastează

cu rezultatele majorităţii studiilor menţionate anterior, dar prezintă similitudini cu studiul lui Skre şi colab. (1994) semnificând faptul că anxietatea se transmite ca anxietate.

Mulţi ani teoria ataşamentului dezvoltata de Bowlby (1969) a postulat că absenţa, pierderea sau inconsistenţa figurilor de referinţă care fac obiectul ataşamentului în copilărie generează anxietate şi fobii la vârsta adultă. Klein (1981) consideră că absenţa figurilor de referinţă în copilărie produce panică, care ulterior stimulează răspunsul condiţionat de anxietate anticipativă. Expresia clinică a pierderii figurilor de referinţă în copilarie o reprezintă anxietatea de separare. Pe cale de consecinţă anxietatea de separare din copilărie a fost incriminată ca unul dintre precursorii tulburărilor anxioase la adult.

Studiul retrospectiv întreprins de Zitrin şi colab. (1988) pe 120 de pacienţi agorafobici şi 66 de pacienţi cu fobie simplă sau fobie socială a arătat că anxietatea de separare în copilărie este predictivă pentru o tulburare fobică, în special agorafobie la vârsta adultă numai pentru femei, nu şi pentru bărbaţi. Nu s-a găsit însă o corelaţie semnificativă între anxietatea de separare manifestată în copilărie şi moartea unui părinte sau perturbarea severă şi îndelungată a mediului familial.

Silove şi colab. (1995) studiind 200 de perechi de gemeni adulţi voluntari, evaluaţi în privinţa simptomelor anxietăţii de separare manifestate în copilărie şi a anxietăţii ca trăsătură de personalitate au constatat că anxietatea de separare are la femei o componentă genetică aditivă semnificativă estimată la 41%; mediul unic are o contribuţie de 58%, iar mediul comun (cum este de exemplu mediul familial) are o contribuţie de numai 2%. La bărbaţi, factorul genetic nu are nici o contribuţie în dezvoltarea anxietăţii de separare, în timp ce mediul unic contribuie cu 73% din variantă şi mediul comun cu 27%.

Un precursor în copilărie al atacurilor de panică ale adultului îl reprezintă inhibiţia comportmentală în situaţii nefamiliare (Rosenbaum şi colab., 1988). Această inhibiţie este exprimată prin blocaj motor şi este legată de un prag scăzut de activare a sistemului limbic, care conduce la puls accelerat, dilatare pupilară, hipertonie a musculaturii laringelui, creşterea nivelului cortizolului salivar şi a nivelului catecolaminelor în urină. Rosenbaum şi colab. (1988) au făcut această constatare la copiii descendenţi din părinţi cu atacuri de panică sau cu agorafobie.

Tendinţa la homotipie a tulburărilor anxioase

Atât cercetările pe gemeni, cât şi cercetările familiale indică tendinţa la homotipie a tulburărilor anxioase. Aceasta înseamnă că rudele bolnavilor cu o anumită tulburare anxioasă dezvoltă şi ele aceeaşi tulburare anxioasă. Afirmaţia este valabilă mai ales pentru tulburarea anxioasă generalizată şi atacurile de panică. Prezenţa homotipiei semnifică o anumită specificitate a factorilor genetici implicaţi în etiologia tulburărilor anxioase (Propping, 1989).

MODELE GENETICE DE TRANSMISIE ÎN BOALA ATACURILOR DE PANICĂ ŞI ÎN BOALA OBSESIV-COMPULSIVĂ

a) Boala atacurilor de panică

Toţi cercetătorii sunt de acord că atacurile de panică au componenta genetică cea mai pregnanta exprimată prin agregare familială şi transmisie părinte-copil. În timp ce în populaţia generală boala atacurilor de panică are o prevalenţă de 1-2% (Robins şi Regier, 1991) şi riscul morbid lifetime variază de la 1,5% la 2,4% în diferite populaţii nord-americane şi europene (Weissman, 1993), frecvenţa acestei boli la rudele de gradul I ale probanzilor suferinzi de panică este între 7% şi 25%. De aceea s-a încercat determinarea modului de transmisie genetică a acestei tulburări prin analiza de segregare.

Unele studii au sprijinit implicarea unei gene majore în transmisia bolii atacurilor de panică. Pauls şi colab. (1980) nu au putut respinge un model de transmisie mendeliană dominantă fără fenocopii în analiza de segregare a 19 familii afectate ajungând la concluzia că boala atacurilor de panică este transmisa autosomal dominant, independent de tulburarea anxioasă generalizată. Crowe şi colab. (1983) au obţinut un model de genă majoră dominantă fără fenocopii analizând transmisia bolii definită după criterii DSM III la 278 de rude de gradul I a 41 de probanzi.

Hopper şi colab. (1990) evidenţiază atât o componentă genetică prin transmisie verticală părinte-copil, cât şi o componentă de mediu prezentă la fraţi.

Atât în studiul lui Pauls şi colab. (1980), cât şi în studiul lui Crowe şi colab. (1983) probanzii cu atacuri de panică prezentau depresie majoră comorbidă, deci nu toate cazurile de probanzi erau pure.

În 1993 Vieland şi colab. efectuează o analiză de segregare pe un lot constând din 30 de probanzi suferinzi strict de boala atacurilor de panică şi din rudele lor de gradul I (189). Concluzia acestei analize de segregare este că transmisia atacurilor de panică nu se supune unui model mendelian simplu şi atât modelul dominant cu fenocopii, cât şi modelul recesiv cu fenocopii au descris plauzibil transmisia bolii în lotul respectiv.

Un alt element care, conform impresiei clinice, ar influenta predispoziţia pentru atacurile de panică, este nevrotismul (în sens Eysenck) ca trăsătură de personalitate. Studiile pe gemeni arată însă că factorii genetici care stau la baza simptomelor fizice ale atacurilor de panică prezintă un grad foarte mare de independenţă faţă de nevrotism, acesta din urmă având la rândul său o componentă genetică substanţială (Martin şi colab., 1988). Independenţa atacurilor de panică de nevrotism este mai pregnant exprimată la femei decât la bărbaţi. Atacurile de panică par să fie sub controlul unor factori genetici foarte specifici, care nu influenţează alte manifestări anxioase, inclusiv cele implicate de nevrotism ca trăsătură de personalitate (Martin şi colab., 1988). Implicaţia clinică a acestor rezultate este aceea că atacurile de panică la o personalitate fără trăsături nevrotice nu răspund la tratament psihoterapic.

b) **Boala obsesiv-compulsivă**

Alsobrook şi colab. (1999) au evidenţiat un model de transmisie prin gena majoră în familiile probanzilor obsesiv-compulsivi în care existau rude cu aceeaşi boală.

HETEROGENITATEA ETIOLOGICĂ ÎN TULBURĂRILE ANXIOASE

Concluziile studiilor de segregare mai sus-menţionate ridică problema comună tuturor bolilor psihice, şi anume heterogenitatea etiologică şi definirea limitelor spectrului fenotipului considerat afectat. Aceşti doi factori au un reflex direct asupra modelelor de transmisie genetică. De exemplu, există ipoteza genetică conform căreia anxietatea generalizată este expresia fenotipică mai discretă a diatezei atacurilor de panică datorită comorbidităţii celor două tulburări în unele cazuri, dar cele mai multe studii familiale şi pe gemeni nu susţin această ipoteză pentru că rudele probanzilor cu atacuri de panică nu prezintă rate semnificativ crescute de tulburare anxioasă generalizată (Torgersen, 1983; 1993; Noyes şi colab., 1986).

O altă întrebare în definirea fenotipului în studiul genetic o ridică puternica asociere între depresia majoră şi atacurile de panică (peste 60% din cazuri) (Angst şi colab., 1990). Dube şi colab. (1986) au sugerat că depresia majoră cu atacuri de panică ar reprezenta din punct de vedere genetic o entitate distinctă atât de depresia majoră, cât şi de boala atacurilor de panică. Mai multe studii familiale au arătat însă o legătură numai între atacurile de panică şi depresia majoră secundară, dar nu între atacuri de panică şi depresia majoră primară.

Datele de epidemiologie genetică actuale susţin faptul ca determinismul genetic al atacurilor de panică este poligenic şi include şi componente de mediu.

ANTICIPAŢIA GENETICĂ ŞI EFECTUL PĂRINTELUI TRANSMIŢĂTOR ÎN BOALA ATACURILOR DE PANICĂ

În ultimii ani mai multe studii au relatat prezenţa fenomenelor de anticipaţie genetică şi de *imprinting* (efect al sexului părintelui transmiţător) în bolile psihice majore cum sunt boala maniaco-depresivă şi schizofrenia. Unele cercetări sugerează intervenţia acestor fenomene şi în boala atacurilor de panică.

Battaglia şi colab. (1998) constată că boala atacurilor de panică debutează cu 5-7 ani mai devreme în generaţia copiilor decât în generaţia părinţilor iar diferenţa rămâne constant semnificativă după controlul mai multor surse de distorsiune statistică.

În schimb, severitatea bolii măsurată prin complicarea atacurilor de panică cu agorafobie sau alcoolism/toxicomanii nu a fost diferită în generaţia copiilor faţă de generaţia părinţilor.

Haghighi (1998) constată că vârsta de debut a bolii atacurilor de panică este semnificativ mai tânără la pacienţii care moştenesc boala de la tată decât la pacienţii care moştenesc boala de la mama. Efectul părintelui de origine în boala atacurilor de panică pare similar cu efectul din boala bipolară (Şerbănescu-Grigoroiu, 1997; 1998).

GENETICA MOLECULARĂ A TULBURĂRILOR ANXIOASE

Deoarece epidemiologia genetică a demonstrat că în etiologia tulburărilor anxioase componenta genetică joacă un rol important, după 1990 metodele de scanare a genomului uman au fost din ce în ce mai des aplicate şi pentru depistarea bazei molecular genetice mai ales a bolii atacurilor de panică şi a tulburării obsesiv-compulsive, al căror fenotip este bine definit clinic.

Pentru atacurile de panică metodele de *linkage*, de asociere şi strategia genelor-candidat au generat câteva date, care deocamdată trebuie privite cu prudenţă. În mare, aceste date se referă la implicarea unor gene responsabile pentru funcţionarea unor neurotransmiţători serotoninergici şi a cholecystokininei.

O primă concluzie a studiilor de scanare a genomului este că determinismul genetic al bolii atacurilor de panică este aditiv poligenic; mai mulţi cromozomi par să fie implicaţi, între care 1p şi 20q, cu transmisie dominantă, 7p, 17p, 18q, 20q, X, cu transmisie recesivă (Weissman şi colab., 1997).

Trei studii au găsit mutaţii în gena neurotransmiţătorului cholecystokinina la bolnavii cu atacuri de panică. Două studii (Deckert şi colab., 1997; Zang şi colab., 1997) au observat mutaţii punctuale constând din substituirea citozinei cu timina (C-T) în secvenţele de baze din structura genei, iar un studiu (Kennedy şi colab., 1997) au constatat un exces de repetiţii de secvenţe C-T în structura acestei gene.

Inada şi colab. (1997) sugerează un rol important în etiologia atacurilor de panică pentru gena receptorului serotoninei 5-HT2A.

În boala obsesiv-compulsivă un studiu american (Karayiorgou şi colab., 1997) a evidenţiat recent o legătură semnificativă între microdeleţia unei porţiuni din gena responsabilă pentru producerea catechol-O-methyltransferazei (COMT), un modulator al neurotransmisiei dopaminergice şi noradrenergice, şi susceptibilitatea pentru boală. Gena COMT este situată pe braţul lung (q) al cromozomului 22 şi microdeleţia este asociată cu un model recesiv de transmisie, mai ales la barbaţi.

În 2010 Pauls apreciază, într-o sinteză a cercetărilor genetice, că majoritatea studiilor de gene-candidat şi cele trei studii de *linkage genomewide* realizate în boala obsesiv-compulsivă s-au concentrat asupra genelor care codifică neurotransmiţătorii serotoninergici şi dopaminergici, dar nicio genă nu a atins semnificaţia *genomewide*, iar singura genă replicată frecvent este gena transportorului glutamat.

Genetica alcoolismului

Alcoolismul are la rasa albă o frecvenţă de 12% la bărbaţi şi 2% la femei, iar interesul pentru genetica acestei tulburări este deoasebit, cu atât mai mult cu cât frecvenţa alcoolismului a crescut în populaţia generală după al doilea război mondial, mai ales la femei (Reich şi colab., 1988).

Studiile pe gemeni indică o rată de concordanţă pentru alcoolism mult mai mare la gemenii monozigoţi (56-71%) decât la cei dizigoţi (20-32%).

Studiul clasic al lui Cotton (1979), care a combinat datele a 39 de *studii familiale*, arată că rata de alcolism la taţii probanzilor alcoolici este de 27%, iar la mamele acestora de 5%. La martorii normali rata de alcoolism a fost de 5,2% la taţi şi de 1,2% la mame. Aceste rate aproximează riscul morbid, deoarece părinţii probanzilor parcurseseră deja perioada de risc.

Zece ani mai târziu Reich şi colab. (1988) găsesc la rudele de gradul I ale probanzilor alcoolici prevalenţele *lifetime* ale alcoolismului prezentate în tabelul I. Acest tabel sugerează faptul că sexul probandului nu are efect asupra riscului morbid pentru alcoolism la rudele de gradul I.

Predispoziţia pentru alcoolism se suprapune parţial cu predispoziţia pentru alte boli psihice.

Alcoolismul este de cinci ori mai frecvent la bărbaţi decât la femei, ceea ce indică o anumită specificitate a factorilor genetici.

TABELUL I

Prevalenţa lifetime a alcolismului la rudele de gradul I ale probanzilor alcoolici în populaţia americană (după Reich şi colab., 1988)

Rude de gradul I	Probanzi bărbaţi	Probanzi femei
Taţi	37,5%	38,5%
Mame	20,8%	3,7%
Fraţi	56,8%	52,8%
Surori	14,8%	20,4%
Fii	32,1%	50,0%
Fiice	19,1%	16,7%

ROLUL FACTORILOR DE MEDIU ÎN ALCOOLISM

Studiile de adopţiune sunt cele care răspund cel mai bine la întrebarea legată de raportul dintre factorii genetici şi cei de mediu în determinarea alcoolismului. O serie de studii scandinave îngrijit realizate din punct de vedere metodologic (Goodwin şi colab., 1973; 1974; 1977) arată ca fiii şi fiicele părinţilor alcoolici au o rată crescută de alcoolism indiferent dacă sunt crescuţi de părinţii biologici sau de părinţi adoptivi normali.

Bohman şi colab. (1987) diferenţiază în populaţia suedeză un tip de alcoolism în care atât factorii de mediu, cât şi cei genetici sunt necesari pentru manifestarea sa (tipul I) şi un tip cu determinism genetic puternic (tipul II). Tipul I debutează la vârsta adultă, nu este însoţit de comportament delincvent sau criminal şi afectează atât bărbaţii cât şi femeile. Tipul II debutează la vârsta adolescenţei, este însoţit de comportament delincvent sau criminal generat de abuzul de alcool şi are o eritabilitate foarte ridicată prin transmisie tată-fiu.

Nu există o co-transmisie a diatezei genetice a alcoolismului şi a depresiei conform studiilor familiale şi de adopţiune actuale (Goodwin şi colab., 1977; von Knorring şi colab., 1983).

MODELE DE TRANSMISIE GENETICĂ A ALCOOLISMULUI

Modelele genetice identificate prin analiza de segregare reflectă eterogenitatea cauzalităţii alcoolismului.

Gilligan şi colab. (1987) au efectuat analiza de segregare a unui eşantion de 195 de familii cu probanzi alcoolici şi au determinat un model de transmisie mixt conţinând efecte de genă majoră dominantă şi efecte adiţionale multifactoriale. Analizând separat familiile cu probanzi alcoolici bărbaţi şi femei, în lotul cu probanzi bărbaţi cel mai adecvat model de transmisie a fost cel recesiv, iar în lotul cu probanzi femei, modelul cel mai adecvat a fost cel multifactorial, ceea ce înseamnă că sexul probandului are efect asupra modului de transmisie a alcoolismului. Rezultatele acestei analize de segregare susţin eterogenitatea genetică a alcoolismului.

O altă analiză de segregare efectuată de Aston şi Hill (1990) pe un eşantion special de numai 35 de familii, selectate însă după criteriul prezenţei a doi probanzi bărbaţi (fraţi) alcoolici în fiecare familie a indicat un model de transmisie cu efecte de gene majore (posibil mai multe gene), dar non-mendeliene. Ipoteza unui singur locus major cu transmisie mendeliană a fost respinsă.

Cele două analize de segregare menţionate au în comun concluzia prezenţei efectelor de gene majore în transmisia alcoolismului.

Genetica moleculară a alcoolismului a relevat până în prezent implicarea în alcoolism a unor gene care codifică componente ale neurotransmiţătorilor din sistemul dopaminergic şi serotoninergic, dar nu există încă rezultate concluzive.

PSIHOPATOLOGIA COPIILOR DESCENDENŢI DIN PĂRINŢI ALCOOLICI

Von Knorring sintetizează într-un articol din 1991 mai multe studii efectuate în ultimele decenii asupra copiilor descendenţi din părinţi alcoolici, între care şi cel realizat de Earls şi colab. (1988).

Atât băieţii, cât şi fetele prezintă un comportament caracterizat de impulsivitate şi probleme emoţionale (anxietate, depresie, coşmaruri). Performanţele şcolare ale acestor copii sunt mai scăzute decât cele ale copiilor cu părinţi normali. Există totuşi o predominare a anumitor tulburări după sexul copilului, şi anume: băieţii prezintă mai frecvent sindrom de deficit atenţional cu hiperkinezie, tulburări de conduită (comportament antisocial), crize de afect şi abuz de alcool, iar fetele – tulburări anxioase şi depresive.

La vârsta adultă descendenţii părinţilor alcoolici prezintă rate mari de abuz de alcool şi droguri şi tulburări de personalitate (Drake şi Vaillant, 1988).

Funcţionarea cognitivă a copiilor descendenţi din părinţi alcoolici

Majoritatea studiilor găsesc un nivel intelectual şi abilităţi verbale mai scăzute la copiii părinţilor alcoolici în comparaţie cu copiii părinţilor nealcoolici (West şi Prinz, 1987). Aceştia prezintă de asemenea şi deficite de atenţie şi memorie (Boyadjieva, 1984).

Alcoolismul matern şi sindromul alcoolismului fetal la copii

Alcoolismul matern poate conduce la apariţia unui sindrom la copii descris încă în 1899 de către Sullivan şi denumit de Lamache (1967) sindromul alcoolismului fetal. Acesta se caracterizează prin anomalii de dezvoltare intrauterină, retardaţie mintală, disfuncţiii neurologice, tulburări de comportament, malformaţii faciale şi genitale.

Genetica autismului

GENETICA CLINICĂ

Studiile familiale şi pe gemeni relevă o puternică componentă genetică a autismului.

În populaţia generală autismul are o frecvenţă de 3-5/10 000 de copii (0,0004). În familiile în care există însă deja un copil autist, riscul de recurenţă pentru autism la fraţi este estimat între 3% în Europa şi 6-8% în studiul american al lui Ritvo şi colab. (1989). Eritabilitatea autismului se ridică la 93%.

Rata de concordanţă pentru autism este la gemenii monozigoţi de 60% şi de 0% la gemenii dizigoţi (Bayley şi colab., 1995). Într-un studiu mai vechi, Folstein şi Rutter găsesc chiar o concordanţă de 82% la gemenii monozigoţi pentru o definiţie

mai largă a fenotipului afectat cuprinzând autism, retardaţie mintală, întârziere în dezvoltarea limbajului, dislexie şi tulburări de articulare.

În studiile de genetica autismului, problema definiţiei fenotipului afectat la rude este o problemă capitală. În discuţie intră o definiţie restrânsă incluzând autismul tipic şi o definiţie largă care cuprinde simptome cu severitate mai redusă. Fenotipul larg include (Piven şi colab., 1997): *a) dificultăţi de comunicare:* întârziere în dezvoltarea vorbirii, întârziere în achiziţia cititului (de la 8 ani în sus), tulburări de articulare (de la 5 ani în sus); *b) dificultăţi sociale:* deficit de afecţiune (4-5 ani); afectarea jocului social (1-6 ani); dificultatea de a lega prietenii (6-16 ani); absenţa conversaţiei (4-15 ani şi la vârsta adultă); lipsa de prieteni (la vârsta adultă); comportament neadecvat situaţiei (la vârsta adultă); *c) comportamente stereotipe:* sfera de interese extrem de redusă şi rigiditate în atitudini (de la 16 ani în sus). Fenotipul autist larg a fost iniţial definit de Folstein şi Rutter (1977).

Utilizând această definiţie largă a fenotipului autist unele studii familiale găsesc rate crescute de afectare a funcţiilor cognitve la rudele de gradul I ale probanzilor autişti (August şi colab., 1981), în timp ce alte studii nu găsesc aceste deficite (Freeman şi colab., 1989; Szatmari şi colab., 1995).

Piven şi colab. (1997) găsesc rate crescute de deficite de comunicare verbală, interacţiune socială şi comportamente stereotipe la rudele de gradul I în familiile cu cel puţin doi copii autişti. Acelaşi grup (Piven şi Palmer, 1999) găseşte la rudele de gradul I ale copiilor autişti rate crescute de depresie şi fobie socială neasociate cu fenotipul autist larg şi cu stresul creşterii unui copil autist, deoarece tulburările respective au premers apariţiei copilului autist în familie. Atât prezenţa tulburărilor de spectru autist larg, cât şi a celorlalte tulburări psihiatrice la rudele autiştilor indică vulnerabilitatea genetică pentru boala psihică în familiile respective.

Nu există dovezi convingătoare pentru a susţine că dificultăţile pre- şi perinatale ar cauza autism (Piven şi colab., 1993). Modelul de transmisie a autismului pare să fie non-mendelian şi marcat de eterogenitate genetică.

GENETICA MOLECULARĂ ŞI CITOGENETICA AUTISMULUI

Studiile de *linkage* în care s-au explorat regiuni întinse din genomul uman au indicat câteva regiuni-candidat promiţătoare pentru localizarea genelor responsabile pentru autism. Prima genă a fost localizată pe braţul lung al cromozomului 7 (7q), (Bass şi colab., 1999; Buxbaum şi colab., 1999).

Ashley-Koch şi colab. (1999) au detectat, pe lângă *linkage* cu un locus situat pe braţul lung al cromozomului 7 şi un efect de *imprinting* patern al acestui locus în autism.

Wassink şi colab. (1999) arată că în 15% dintre cazurile de autism sunt implicate şi anomalii cromozomiale (deleţii, inversiuni, zone fragile).

Glessner şi colab. (Nature, 2009) sintetizează rezultatele studiilor moleculare recente în autism indicând următoarele gene ca fiind puternic asociate cu autismul şi tulburările de spectru autist: UBE3A, crom. 15q11-13; NRXN1 crom. 2; CNTN4, crom. 3; crom. 22q11.21; crom. 16p11.2; AUTS2, crom.7; NLGN3, crom. X; SHANK3, crom. 22. Toate aceste gene sunt afectate de variaţii structurale (deleţii şi duplicaţii). De asemenea, pe cromozomii 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10 există regiuni cu deleţii şi duplicaţii asociate cu autismul şi tulburările de spectru autist. Multe dintre variaţiile structurale sunt eritabile.

VARIAŢIA NUMĂRULUI DE CÓPII DE SEGMENTE GENOMICE (COPY NUMBER VARIATION - CNV) ŞI BOLILE PSIHICE

Definiţia CNV. Pentru aproape toate genele din genom moştenim câte o cópie de la fiecare părinte; deci avem două cópii în nucleul fiecărei celule diploide. Dar pentru unele gene avem mai multe cópii (3-11) sau mai puţin de două cópii (0-1). Aceasta reprezintă variaţia numărului de cópii (CNV). CNV afectează numărul de SNP (Cook şi Scherer, Nature, 2008).

Tehnica de detecţie a CNV este tehnica Microarray.

Ce sunt SNP? Lanţurile de ADN sunt compuse din secvenţe repetitive de nucleotide (baze purinice şi pirimidinice, adică adenina, guanina, timina, citozina). Două nucleotide (baze) (câte una de pe fiecare lanţ de ADN) formează un SNP *(single nucleotide polymorphism)*. Atunci când numărul de secvenţe de nucleotide este mai mare sau mai mic decât normalitatea statistică se spune, de asemenea, ca există o variaţie a numărului de copii.

Tipuri de variaţii ale numărului de cópii

Creşterea numărului de cópii se realizează prin duplicare, inserţie transpoziţională, rearanjare. *Scăderea* numărului de cópii se face prin deleţie, rearanjare. Localizarea CNV poate fi în locus unic sau multialelică cuprinzând mai multe gene. Variaţia numărului de cópii se demonstrează prin compararea a două sau mai multe genomuri.

CNV prin adaos reprezintă orice bloc care depăşeste 10-100 de repetiţii de 2-6 perechi de baze (bp). De obicei CNV reprezintă o secvenţă de ADN de cel puţin 1 000 bp (1 kilobaza) (1 kb) (Wain, Lancet, 2009).

EFECTUL VARIAŢIEI NUMĂRULUI DE CÓPII ASUPRA FUNCŢIONĂRII GENELOR

Deleţia unei gene duce la dispariţia proteinei codificate de respectiva genă. CNV poate tulbura o funcţie celulară regulatoare, poate genera un nou produs proteic sau fuzionarea unor produşi proteici, poate genera o expresie alelică diferenţiată sau poate să nu aibă efect fenotipic. CNV poate fi afectată de *imprinting* genomic (partea parentală transmiţătoare). Rata de mutaţii de *novo* este de trei-patru ori mai mare în segmentele de ADN variante decât în ADN-ul stabil. Unele CNV fără efect funcţional la purtătorul lor pot crea instabilitate genomică în generaţiile următoare.

Mecanismele prin care CNV pot crea boli psihice sunt mutaţiile rare şi puternic penetrante (pierderi sau adaosuri genomice sau dereglarea genei). CNV rare sunt CNV cu frecvenţa sub 1% la martori normali. Anumite CNV pot fi atât de rare în populaţie, încât sunt specifice unei singure familii, sunt de origine recentă, dar sunt puternic penetrante.

Caracteristica clinică a tulburărilor psihice create de CNV este fenotipul variabil (neunitar). Fenotipul este mult mai uniform pentru deleţii decât pentru duplicaţii. Fenotipul duplicaţiilor este mult mai discret şi mai greu de detectat clinic. De exemplu 25% din pacienţii cu deleţie (3Mb) pe cromozomul 22q.11.2 prezintă schizofrenie, ADHD, tulburări de spectru autist. 70% din pacienţii homozigoţi pentru 20 gene de pe cromozomul 7q11.23 prezintă ADHD, deficite vizuo-spaţiale, dificultăţi de învăţare. Duplicaţia de origine maternă în zona 15q11-15q13 creează un risc foarte mare (>85%) pentru tulburări de spectru autist, în timp ce duplicaţia de origine paternă în aceeaşi regiune provoacă afectare cognitivă uşoară.

CNV în autism

Un procent de 3% dintre copiii cu tulburări de spectru autist prezintă CNV (duplicaţie) de origine maternă pe cromozomul 15q11-15q13. În celelalte cazuri de autism şi tulburări de spectru autist (TSA), sindrom Asperger sunt prezente CNV pe diferiţi cromozomi.

Mulţi loci ai CNV din autism şi TSA se suprapun cu loci de gene-candidat sau CNV implicate in schizofrenie, retardări mintale, dezvoltarea sinapselor neuronale şi în mai mică măsură, cu gene-candidat pentru boala bipolară. Pacienţi cu autism sau TSA neînrudiţi au CNV *de novo* sau moştenite în aceiaşi loci. CNV *de novo* sunt mai frecvente în cazurile sporadice (10%) de autism şi TSA decât în cazurile familiale (3%) şi decât la martori normali (1%). 40% din CNV specifice pentru o familie cu un copil autist sunt moştenite de la un părinte neafectat.

CNV în sindromul deficitului de atenţie cu sau fără hiperkinezie (ADHD/ADD)

Deşi studii de anatomie patologică indică anomalii în circuitele cerebrale fronto-striate şi cerebelare ale pacienţilor hiperkinetici, studiile genetice de asociere nu au identificat încă nicio genă de risc major (Mick, 2008, Neale, 2008).

Într-o cohortă de 335 de copii cu ADHD comparată cu martori normali, un set de 22 de gene predispuse la CNV rare şi transmisibile a fost puternic exprimat la copiii cu ADHD (Elia, 2009). S-au găsit patru deleţii în gena PTPRD (protein tyrosine phosphatase), care cauzează sindromul picioarelor neliniştite. Aceleaşi gene sunt în acelaşi timp gene-candidat pentru autism, schizofrenie şi sindromul ticurilor Gilles de la Tourette, iar două din aceste gene prezintă CNV şi în boala bipolară (Elia şi colab., Molecular Psychiatry, 2009) (tabelul II).

TABELUL II

Gene cu CNV în ADHD comune cu alte tulburări psihice, neurologice şi neuropsihologice (după Elia şi colab., Molecular Psychiatry; 2009)

Gena	Tulburarea
A2BP1	Schizofrenie; autism; retardare mintală, învăţare, memorie; transmisie sinaptică în sistemul nervos central
APOL4 , CHL1, CHN2, CPLX2, DPP6, GRM7, NKAIN2, RTN4, SEPP, SERPINI1, TACR3	Schizofrenie
ATM	Ataxie-teleangiectazie; neurodegenerare
AUTS2	Retardare mintală; autism, învăţare, memorie; transmisie sinaptică
BLMH	Dementa Alzheimer
CNTNAP2	Schizofrenie; autism; sindrom Tourette, învăţare, memorie; transmisie sinaptică
CTNND2	Retardare mintală; sindrom "Cri du chat"
GRM5	Schizofrenie; sindrom X fragil
IMMP2L	Autism; sindrom Tourette, învăţare, memorie; transmisie sinaptică
PDCD10	Malformaţii cerebrale cavernoase
PTPRD	Sindromul picioarelor neliniştite

IMPLICAŢIILE SUPRAPUNERII MOLECULARE PENTRU GENETICA PSIHIATRICĂ CLINICĂ

Tabelul II, care ilustrează suprapunerea genetică între ADHD şi diverse tulburări neuropsihice, explică de ce ADHD este un sindrom nespecific, întâlnindu-se

în diverse tulburări neuropsihice şi mai frecvent la descendenţii părinţilor cu boli psihice majore, fiind în principal o tulburare tranzitorie de dezvoltare.

Deficitul de atenţie cu hiperkinezie este cea mai frecventă tulburare de dezvoltare la copiii şi adolescenţii, care au cel puţin un părinte afectat de boli afective majore şi schizoafective (Grigoroiu-Şerbănescu, 1989, 1991), schizofrenie, alcoolism. Evoluţia pe termen lung a deficitului de atenţie cu hiperkinezie arată că un procent însemnat de copii hiperkinetici evoluează către schizofrenie (22%) (Nagler şi colab., 1985); boală bipolară (10-15%) (Biederman şi colab. 1996), tulburări anxioase şi depresive, tulburări de personalitate.

În acelaşi tabel este frapant gradul mare de suprapunere între ADHD şi schizofrenie în privinţa numărului de gene care conţin CNV. Conform datelor actuale, cei mai buni predictori ai schizofreniei de la vârsta adultă sunt deficitele de atenţie susţinută în sarcini intelectuale complexe şi deficitele de memorie verbală (Erlenmeyer-Kimling, Cornblatt, 1987; Looser, 2001; Erlenmeyer-Kimling, 2001; Cornblatt, 2006). Or, deficitul de atenţie este în acelaşi timp unul din simptomele definitorii ale ADHD. Deficitele de memorie verbală din copilărie sunt predictive pentru simptomatologia psihotică (delir, halucinaţii) de la vârsta adultă la copii descendenţi din părinţi schizofreni (Cornblatt, 2006). Mai mult, deficitele de atenţie şi memorie sunt *marker*-i familiali, care se întâlnesc şi la rudele clinic neafectate ale bolnavilor schizofreni.

CNV în schizofrenie

Cazurile sporadice de schizofrenie prezintă cel mai adesea CNV de novo (Xu şi colab. 2008), iar cazurile cu debut la vârstă tânără au cele mai frecvente CNV (Walsh şi colab, 2008; Zhang şi colab., 2009). Mecanismul CNV furnizează una din explicaţiile de ce schizofrenia are o rată constantă de 1% în toate populaţiile în ciuda faptului că un procent redus de bolnavi schizofreni se reproduc.

CNV în boala bipolară

Deşi în mult mai mică măsura decît în schizofrenie, CNV s-au depistat recent şi în boala bipolară. Zhang şi colab. (2009) au găsit deleţii unice (deleţii care apar o singură dată într-un set de date) mai lungi de 100 kb în 23 de regiuni genomice (234 de gene) în 16,2% din 1 001 pacienţi bipolari în comparaţie cu 12,3% la martori (N = 1 034) (p = 0,007). Deleţiile au fost mai frevente la pacienţi cu debut înainte de 18 ani mai ales pe cromozomul 16p12.1. Lachman şi colab. (2007) au gasit CNV (micro-deleţii şi microduplicaţii) pe cromozomul 3q13.3 în gena- candidat GSK3beta. Grupul nostru (Priebe şi colab., Mol. Psych., 1 martie 2011) a studiat CNV la 882 de bolnavi

bipolari în comparaţie cu 872 de martori negăsind nicio diferenţă între bolnavi şi martori. Totuşi când grupul de bolnavi a fost divizat după vârsta de debut, bolnavii cu debut sub 21 de ani au prezentat microduplicaţii pe cromozomii 6q27 (P = 0.0039) şi 10q11 (P = 0.0005) mult mai frecvent decât martorii. Aceste duplicaţii nu au fost prezente la bolnavii cu debut după 21 de ani, ceea ce sugerează diferenţe de suport genetic între boala bipolară cu debut precoce şi cea cu debut tardiv. Acest rezultat este comun cu schizofrenia, în care, de asemenea, CNV sunt mai frecvente în boala cu debut precoce.

Craddock şi Sklar (2009) consideră că implicarea CNV în mecanismul biologic al bolii bipolare ar putea fi mai mică decât în schizofrenie întrucât nivelul de funcţionare cognitivă a bolnavilor bipolari este mult mai bun decât nivelul bolnavilor schizofreni, iar CNV provoacă în primul rând afectare cognitivă.

În viitor, când rezultatele referitoare la CNV în diferite boli neuropsihice vor avea suficiente replicări, iar tehnica va progresa, testarea pentru CNV va putea fi efectuată prenatal, realizându-se prevenţia primară a bolilor cauzate de CNV.

GENETICA ANOREXIEI ŞI BULIMIEI NERVOSA

Înainte de a discuta problemele specifice geneticii tulburărilor alimentare este necesară familiarizarea cititorului cu datele epidemiologice şi psihopatologia acestor tulburări disputate atât de psihiatrie cât şi de endocrinologie.

Cercetările care au încercat să apropie anorexia de unele din bolile psihice primare ca bolile afective sau schizofrenia sau să o delimiteze în raport cu acestea în tentativa de a înţelege mai bine mecanismele acestei boli trenante şi de a găsi o soluţie terapeutică au dus în cele din urmă la concluzia ca anorexia este o tulburare de sine stătătoare (Bruch, 1973; Garner şi Garfinkel, 1982; Strober, 1987). Această opinie a existat încă de la primele descrieri ştiinţifice ale bolii, în secolul al XIX-lea (Gull, 1868; Lasegue, 1873).

INCIDENŢA ŞI PREVALENŢA ANOREXIEI ŞI BULIMIEI NERVOSA

Anorexia nervoasă este una din tulburările psihice care în ultimele două decenii a fost considerată a fi în creştere în populaţia tânără (adolescenţi şi tineri). Willi şi Grossman (1983) considerau că prevalenţa anorexiei a crescut de 4 ori în decurs de zece ani.

Un studiu danez (Nielsen, 1990) efectuat pe baza registrelor de internări din perioada 1973-1987 indică o incidenţă anuală de 1,9 la 100 000 pentru sexul feminin şi de 0,17 la 100 000 pentru sexul masculin. Prevalenţa *lifetime* se ridică la 6,7 la 100 000

pentru sexul feminin şi la 0,6 la 100 000 pentru sexul masculin. Hoeck (1993), sintetizând mai multe studii epidemiologice, ajunge la concluzia că prevalenţa *lifetime* a anorexiei în populaţia generală este de 0,1%. Prevalenţa maximă a anorexiei se întâlneşte în perioada de vârstă 15-19 ani, cu un vârf la vârsta de 16 ani (Nielsen, 1990). Raportul între sexe indicat de diferite studii este foarte apropiat: 10-12 fete la 1 băiat.

Există însă şi argumente contra opiniei creşterii incidenţei şi prevalenţei anorexiei nervoase în populaţia generală. Williams şi King (1987) arată că în literatura engleză referitoare la epidemiologia anorexiei, datele au fost distorsionate de creşterea populaţiei feminine în perioada 1972-1981, care nu a fost luată în consideraţie, şi de includerea în calcul a cazurilor recidivante. Riscul morbid în populaţie a rămas de fapt stabil în perioada studiată. În general, prevalenţa relatată pentru ţările anglo-saxone variază între 0,1% şi 0,7% (Crisp şi colab., 1976; Cullberg şi colab., 1988, Strober, 1990). În studiul epidemiologic efectuat în ţara noastră între 1981 şi 1984 pe un eşantion reprezentativ de 14 825 de copii şi adolescenţi în vârstă de 1-16 ani, în care s-au folosit criteriile diagnostice DSM III pentru tulburările alimentare, în grupul de fete de 12-16 ani a existat un singur caz de anorexie restrictivă, ceea ce a dat o prevalenţă punct de 0,05% (1/2124) (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1999).

Bulimia, care este atât o tulburare de sine stătătoare, dar poate însoţi uneori şi episoadele de anorexie, pare şi ea să aibă o rată stabilă în populaţia generală. Cooper şi colab. (1987) au evaluat prevalenţa actuală (punct) a bulimiei pe o durată de 4 ani şi au constatat că rata rămâne în jurul valorii de 1,8% în populaţia generală. Maximul frecvenţei se întâlneşte la vârsta de 20-24 de ani, urmată de vârsta de 15-19 ani. În studiul nostru românesc (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1999) prevalenţa punct a bulimiei în eşantionul total de 6 019 adolescenţi nu a apărut nici un caz de bulimie. Rezultatul se poate explica prin faptul ca vârsta de debut a bulimiei este mai tardivă decât vârsta maximă a subiecţilor din eşantionul nostru, dar şi prin selecţia la întâmplare a eşantionului.

Introducerea de criterii diagnostice stricte şi studiile de urmărire pe termen mai îndelungat a evoluţiei anorexiei au condus la diminuarea credinţei în contribuţia determinantă a factorilor de mediu în declanşarea anorexiei, credinţă care a fost alimentată de unele studii care au considerat că între pacientele afectate de anorexie sunt suprareprezentate straturile sociale superioare. Această opinie nu este însă confirmată de studiile controlate. În eşantionul de 94 de anorexice descris de Strober (1990) toate cele cinci niveluri sociale ale indexului Hollingshead-Redlich sunt normal distribuite. În eşantionul nostru de anorexice sunt de asemenea reprezentate toate nivelurile sociale (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1998; Steinhausen şi colab., 2000).

GENETICA BIOMETRICĂ A ANOREXIEI ŞI BULIMIEI NERVOSA

Tendinţa unei tulburări de a agrega la membrii aceleiaşi familii în diferite generaţii este semnul major al implicării factorilor genetici în cauzalitatea acesteia.

Agregarea se poate exprima prin prezenţa tabloului integral al unei tulburări la mai multe rude din aceeiaşi familie şi prin prezenţa unor simptome parţiale sau de intensitate subclinică specifice tulburării respective; acestea reprezintă semnele vulnerabilităţii familiale specifice pentru o tulburare. Predispoziţia genetică se poate exprima însă şi prin semne care nu sunt specifice pentru o anumită tulburare, dar reprezintă terenul fragil pe care aceasta se poate dezvolta în contextul prezenţei altor factori. În cazul anorexiei, vulnerabilitatea specifică se exprimă prin agregarea în familii a tulburărilor alimentare de tipul anorexiei, bulimiei sau a sindroamelor anorexice sau bulimice parţiale. Vulnerabilitatea nespecifică se exprimă prin prezenţa semnificativă fie a altor tulburări clinice, ca de exemplu tulburările afective sau anxioaxe, fie prin prezenţa tulburărilor de personalitate.

Semnele de vulnerabilitate nespecifică pot caracteriza şi probandul afectat de boală.

Pe fundalul termenilor de vulnerabilitate specifică şi nespecifică trebuie analizate dovezile care sprijină intervenţia componentei genetice în cauzalitatea anorexiei şi bulimiei nervosa.

Particularităţile fenotipului anorexic

Spre deosebire de alte tulburări psihice, fenotipul anorexiei nervosa are o particularitate, şi anume instabilitatea potenţială a formei de boală în primii ani de evoluţie. Studiile longitudinale (Garner şi Garfinkel, 1982; Theander, 1985; Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1998) au arătat că cel puţin o treime din pacientele iniţial anorexice restrictive pot dezvolta după 3-4 ani de evoluţie sau chiar mai târziu episoade bulimice, care însoţesc episoadele anorexice; în unele cazuri anorexia este înlocuită de bulimie. Aceasta face ca fenotipul proband să fie potenţial eterogen atât din punct de vedere clinic, cât şi din punct de vedere etiologic în toate studiile în care selecţia probanzilor nu se face după o urmărire îndelungată a evoluţiei lor. Deci după asocierea sau nu cu episoadele bulimice în cursul evoluţiei există două forme: forma restrictivă şi forma cu episoade bulimice.

La aceasta se adaugă eterogenitatea cauzată de vârsta de debut, care determină două forme: forma cu debut la pubertate sau la adolescenţă şi forma cu debut la vârsta adultă, adică după 20 de ani.

Vârsta de debut pare să fie un factor de prognostic important, aşa cum rezultă din concluzia trasă de Steinhausen şi Glanville (1983) din analiza mai multor studii longitudinale; vârsta tardivă de debut, ca şi severitatea tulburării imaginii corporale, prezenţa bulimiei şi a vomelor provocate sunt factori de prognostic prost. Steinhausen şi colab. (Eur. Child Adolesc. Psychiat., 2003) au arătat, într-un eşantion european de 242 de paciente anorexice cu debut la adolescenţă, urmărite între 5 şi 10 ani, 70% dintre ele s-au remis complet, 30% s-au cronicizat, iar dintre acestea 5% au decedat din cauza anorexiei.

Eritabilitatea anorexiei şi bulimiei în studiile pe gemeni

a) Anorexia nervosa

În studiile pe gemeni, rata de concordanţă pentru anorexie variază la monozigoţi între 0% (zero din cinci perechi) (Waters, 1990; Elbadawy, 1985) şi 75% (6/8) (Schepank, 1981). La dizigoţi, rata de concordanţă oscilează între 0% (zero din 5 perechi la Schepank (1981) şi respectiv, zero din 6 perechi la Waters (1990) şi maximum 5% (Holland şi colab., 1988). Cel mai reprezentativ studiu pe gemeni publicat până în prezent aparţine lui Holland şi colab. (1988), care au investigat 25 de perechi de gemeni monozigoţi şi 20 de perechi de gemeni dizigoţi. Aceştia au găsit o rată de concordanţă de 56% pentru anorexie la gemenii monozigoţi şi de numai 5% la gemenii dizigoţi. Gorwood (1998) a însumat grupurile de gemeni monozigoţi şi dizigoţi din patru studii publicate până în 1998 (Schepank, 1981; Holland, 1993; Rutherford, 1993; Waters, 1990) şi au calculat o rată de concordanţă de 50% la monozigoţi (20/40) şi de 3% la dizigoţi (1/32). După părerea autorilor, aceste rate nu reflectă contribuţia exactă a factorilor genetici la etiologia anorexiei.

b) Bulimia nervosa

Spre deosebire de anorexie, în unele studii (Treasure şi Holland, 1989) rata de concordanţă pentru bulimie nu este semnificativ diferită la gemenii monozigoţi (35%) în comparaţie cu gemenii dizigoţi (29%). Pe această bază, autorii respectivi ajung la concluzia că anorexia şi bulimia nervosa sunt două tulburări distincte din punct de vedere etiologic şi că în bulimie factorii de mediu au o pondere mult mai importantă decât în anorexie.

În două studii cu serii mici de gemeni, rata de concordanţă pentru bulimie a fost de 83% (5/6) la gemenii monozigoţi şi 27% (4/15) la dizigoţi (Fichter, Noegel, 1990) şi respectiv 33% la gemenii monozigoţi (2/6) şi 0% (0/5) la gemenii dizigoţi (Hsu, 1990).

Eritabilitatea anorexiei şi bulimiei nervosa în studiile familiale

a) Anorexia nervosa

Scopul studiilor familiale în cercetarea anorexiei este determinarea gradului de transmisibilitate genetică a bolii şi evidenţierea eventualelor legături cu alte fenotipuri (tulburări) cu care anorexia ar putea împărţi o predispoziţie genetică comună.

Datorită asemănărilor simptomatologice, severităţii şi caracterului adesea cronic, anorexia nervosa a fost apropiată în decursul timpului de diferite tulburări psihice majore atât pe baza tabloului ei clinic, cât şi pe baza studiilor de agregare familială.

Studiile familiale în anorexie au apărut de abia în ultimii 30 de ani. Aceste studii au ridicat trei tipuri de probleme: *a)* dacă anorexia nervosa agregă în familii şi dacă este eritabilă; *b)* dacă în familiile anorexicelor agregă nu numai anorexia, ci şi

alte tulburări alimentare, în primul rând bulimia, ceea ce ar putea indica o predispoziţie genetică comună; *c)* dacă în familiile anorexicelor agregă şi alte tulburări psihice (tulburări afective, schizofrenie, boala obsesiv-compulsivă etc.). Această ultimă problemă a fost prima tratată din punct de vedere istoric în epidemiologia genetică a anorexiei.

Gorwood şi colab. (1998) inventariază zece studii familiale în domeniul anorexiei, publicate între 1968 şi 1985, studii realizate fără lot de control, înainte de introducerea interviurilor standardizate şi a criteriilor diagnostice stricte. În aceste studii, în care nu se făceau diferenţe între formele de anorexie la probanzi, rata de tulburări alimentare la rudele de gradul întâi varia între 1% şi 7%. Această variaţie permitea atât concluzia agregării familiale a bolii, cât şi concluzia opusă a caracterului ei sporadic.

Studiile familiale din ultimii 20 de ani, realizate cu criterii diagnostice precise şi interviuri standardizate nu converg nici ele întotdeauna în ceea ce priveşte gradul de agregare familială a anorexiei. Una din cauzele divergenţelor o reprezintă mai susamintita potenţială eterogenitate mascată a fenotipului proband, care poate genera eterogenitate şi în patologia familială.

În studiul familial din 1985, în care patologia în familiile anorexicelor a fost analizată după forma de boală la proband (restrictivă sau cu episoade bulimice), Strober şi colab. au găsit o eritabilitate nesemnificativă a anorexiei restrictive exprimată într-o corelaţie tetracorică de 0,15. La cele 175 de rude de gradul I ale celor 39 de anorexice restrictive studiate atunci s-a găsit un singur caz de bulimie, iar la cele 92 de rude ale celor 21 de paciente bulimice nu a apărut niciun caz de anorexie. Atunci autorii au tras concluzia că anorexia restrictivă şi bulimia nu agregă în familii.

Aplicând ulterior un model genetic multifactorial cu un singur prag la datele recoltate din familiile a 97 de paciente anorexice cu debut la adolescenţă, nediferenţiate după forma restrictivă sau cu episoade bulimice, Strober şi colab. (1990) au obţinut pentru anorexie o eritabilitate de 0,64 +/- 0,11, iar corelaţia predispoziţiei pentru rudele feminine de gradul I (n = 195) a fost de 0,32 +/-0,06, ceea ce indică o clară agregare familială a anorexiei. Acelaşi grup de autori (Strober şi colab., 1985; 1990; 2000) găsesc rate de anorexie, anorexie plus bulimie şi tulburări alimentare nespecificate la rudele de gradul I ale anorexicelor foarte variabile de la un studiu la altul (2% -10%) în comparaţie cu rudele martorilor fără tulburări alimentare. Ceea ce s-a modificat în studiile acestui grup de-a lungul anilor este numărul de probanzi, din ce în ce mai mare şi diferenţierea mai rafinată a diagnosticului probanzilor. În studiul multicentric publicat în anul 2000, 152 de paciente au fost recrutate după o urmărire de trei ani a formei de anorexie pentru a se controla stabilitatea în timp a diagnosticului. La rudele feminine ale acestor paciente (n = 290) rata de anorexie cu tablou clinic complet a fost de 3,4% (10/290) cu un risc morbid de 11,4%; rata de sindroame anorexice parţiale a fost de 3,4% (10/290) cu un risc morbid de 5,2%, rata de bulimie de 3,8% (11/290) cu un risc morbid de 3,5%, rata de sindroame bulimice parţiale de 3,4% (10/290) cu un risc morbid de 2,4%, iar rata totală de tulburări alimentare a fost

de 14,1% (41/290). La rudele femeilor martore cu comportament alimentar normal rata de anorexie cu tablou complet a fost 0,3%, rata de sindrom anorexic parţial de 0,6%, rata de bulimie de 0,9%, rata de sindrom bulimic parţial de 1,3%, iar rata totală de tulburări alimentare de 3,1%. Diferenţa între rudele probanzilor şi rudele martorilor a fost puternic semnificativă. Aceste cifre i-au determinat pe autori să susţină că există o puternică agregare familială a anorexiei şi că anorexia şi bulimia au o bază genetică comună.

Lilenfeld şi colab. (1998), analizând familiile a 31 de anorexice restrictive în comparaţie cu un grup-martor de femei cu comportament alimentar normal nu găsesc diferenţe semnificative în privinţa frecvenţei anorexiei restrictive sau a bulimiei între rudele probanzilor şi cele ale martorilor decât atunci când considerau toate tulburările alimentare, inclusiv cele nespecificate. Şi în acest studiu pacientele anorexice au fost urmărite timp de 3 ani.

O cercetare familială foarte recentă, realizată în Italia (Bellodi şi colab., 2001) pe 84 de paciente anorexice adulte şi familiile lor, de asemenea nu găseşte nicio diferenţă între rudele probanzilor şi rudele martorilor normali din punct de vedere al comportamentului alimentar în privinţa ratei de tulburări alimentare.

În studiul familial realizat de noi (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1998; 2003) având ca probanzi paciente anorexice restrictive la care boala a debutat între 12 şi 16 ani, rata de anorexie cu tablou complet a fost de 1% şi rata de sindrom anorexic parţial tot de 1% la cele 102 rude feminine de gradul I ale pacientelor. Aceste rate nu diferă semnificativ de populaţia generală. Niciun caz de bulimie nu a fost diagnosticat în eşantionul nostru la rudele anorexicelor restrictive.

În studiul suedez realizat de Wentz, Nilsson şi colab. (1998) prevalenţa anorexiei, a bulimiei şi sindroamelor parţiale anorexice şi bulimice la rudele de gradul I a 51 de anorexice cu debut al bolii la pubertate şi adolescenţă nu a fost diferită faţă de rudele de gradul I ale martorilor normali (51 de adolescente cu comportament alimentar normal).

În concluzie, unele studii familiale demonstrează o agregare semnificativă a anorexiei restrictive şi a tututor tulburărilor alimentare în familiile anorexicelor, în timp ce alte studii nu sprijină această opinie. Probabil că rezultatele sunt influenţate şi de factori culturali şi de variabilitatea genetică a grupurilor populaţionale din care se recrutează familiile cercetate.

b) Bulimia nervosa

În studiul lui Lilenfeld şi colab. (1998) prevalenţa bulimiei la rudele de gradul I a 47 de paciente bulimice a fost de 2%, nesemnificativă faţă de rudele martorilor fără tulburări alimentare (0%), dar prevalenţa tuturor tulburărilor alimentare incluzând şi sindroamele parţiale a fost de 20%, în care anorexia a reprezentat numai 1%. Procentul total de tulburări alimentare din familiile bulimicelor a fost puternic semnificativ diferit de procentul de tulburări alimentare întâlnit la rudele de gradul I ale martorilor. În studiul lui Strober şi colab. (2000), care a cuprins 171 de paciente bulimice, rata totală de bulimie şi sindrom bulimic parţial a atins 13,4% la rudele feminine de gradul I,

fiind semnificativ crescută faţă de rudele martorilor (3,9%). Aceste procente demonstrează transmiterea familială a predispoziţiei pentru bulimie.

ANOREXIA NERVOSA ŞI ALTE FENOTIPURI PSIHIATRICE

Multă vreme anorexia nervosa nu a fost considerată o boală de sine stătătoare, ci o variantă a unei alte boli, ca de exemplu schizofrenia sau boala obsesivo-fobică (în terminologia veche). Aceasta se datoreşte atât particularităţilor simptomelor anorexice, cât şi faptului că multe paciente dezvoltă simultan sau ulterior tulburării alimentare şi alte tulburări psihice. Din punct de vedere genetic comorbiditatea anorexiei la paciente şi psihopatologia familială sunt interpretate ca indicatori ai eventualei transmisii comune a predispoziţiei genetice pentru tulburări alimentare şi alte tulburări psihice.

Du Bois (1949), Beaumont şi colab. (1976), Rothenberg (1986) au considerat **anorexia** drept **boală obsesională** datorită caracterului perseverativ şi irezistibil al ideaţiei şi comportamentelor derivate din tulburarea imaginii corporale. Această opinie veche, bazată pe tabloul clinic al anorexiei, revine în actualitate atât în studiile de comorbiditate, cât şi în studiile familiale.

Unele studii familiale găsesc la rudele feminine de gradul I ale pacientelor anorexice un risc morbid semnificativ ridicat pentru tulburări de spectru obsesional în comparaţie cu rudele femeilor cu comportament alimentar normal (Lilenfeld şi colab., 1998; Bellodi şi colab., 2001). Bellodi şi colaboratorii săi propun şi ei ca anorexia să fie considerată drept boală de spectru obsesional.

În studiile longitudinale de comorbiditate a anorexiei, procentele de boală obsesională şi personalitate obsesiv-compulsivă sunt uneori semnificativ mai mari decât la martori, alte ori nu. În studiile americane procentul de boală obsesională printre tulburările comorbide anorexiei este ridicat (62% la 26 de paciente anorexice în studiul lui Lilenfeld şi colab. (1998), 18% la 56 de paciente anorexice (34 restrictive şi 22 cu episoade bulimice) în studiul lui Braun şi colab. (1994).

În schimb, în studiul transcultural efectuat de Steinhausen şi colab. (2000) pe 156 de anorexice restrictive sau cu episoade bulimice, cu debut la adolescenţă, urmărite între 4 şi 10 ani de la debut, procentul de boală obsesională a fost de 4% la vârsta adultă, procent care nu diferă semnificativ de populaţia generală.

Deci, asocierea între anorexie şi boala obsesională sau tulburări de spectru obsesional este variabilă în funcţie de eşantionul studiat.

Anii '80-'90 ai secolului trecut au avut drept preocupare centrală investigarea legăturii dintre **anorexia nervosa şi bolile afective**. Pornind de la simptomatologia de debut a anorexiei, care la unele paciente este însoţită de simptome depresive sau aparent depresive mai mult sau mai puţin pregnante şi de la prevalenţa depresiei în familiile anorexicelor, Cantwell şi colab. (1977) au formulat ipoteza că anorexia ar

putea fi o variantă de depresie. De la o fază inițială în care toți cercetătorii se străduiau să găsească argumente în favoarea acestei legături, după 1984 au început să apară din ce în ce mai des studii de evoluție clinică, de epidemiologie genetică, de terapie și de psihoneuroendocrinologie care contestă considerarea anorexiei nervosa ca variantă de boală afectivă (Rivinus și colab., 1984; Biederman și colab., 1985; Strober, 1987).

Deși multe dintre pacientele anorexice devin mai introversive în perioada de debut a bolii, numai la 10-25% dintre ele se întâlnesc stări depresive veritabile în perioada de debut (Strober, 1987).

Datorită administrării de interviuri structurate bazate pe criterii diagnostice DSM III/ DSM III-R s-a ajuns, în diferite studii, la concluzia că 40%-80% dintre anorexice prezintă episoade depresive de-a lungul vieții. Dar categoria depresiei majore din DSM III definește o tulburare de etiologie eterogenă (Strober și colab., 1987). De aceea, mai multe studii au analizat prezența simptomelor caracteristice pentru depresia endogenă (melancolică) la pacientele anorexice, deoarece această formă de depresie, mult mai strict definită, este mai unitară din punct de vedere etiologic. Studii efectuate de Piran și colab. (1985), Walsh și colab., 1985 arată că simptomele depresiei endogene (dispoziție depresivă intensă, stabilă și de lungă durată, trezire matinală, retardație sau agitație motorie, anhedonie) nu se observă decât la 10-20% dintre pacientele anorexice.

Un studiu familial efectuat de Gershon și colab., (1984) a găsit rate de boli afective ridicate atât în familiile anorexicelor care prezentau și simptome depresive, cât și în familiile celor care nu prezentau astfel de simptome. Ulterior, alte studii familiale nu au mai putut replica acest rezultat. Lotul de probanzi studiat de Gershon și colab. a constat din 24 de anorexice adulte, 11 aveau în același timp și bulimie, iar 13 dintre ele sufereau simultan și de o boală afectivă majoră.

Biederman și colab. (1985), Strober și colab. (1990), în studii familiale în care rudele de gradul I ale anorexicelor au fost investigate direct în procent mare (87%), au constatat că rate mari de boli afective se întâlnesc numai în familiile anorexicelor care prezintă simultan simptome de depresie majoră. În studiul lui Strober și colab. (1990), în care familiile anorexicelor au fost comparate cu familiile bolnavilor afectivi și schizofreni, rata de boli afective a fost de 19,7% la rudele de gradul I ale bolnavilor afectivi, 18% la rudele anorexicelor cu simptome depresive și 5% la rudele de gradul I ale anorexicelor fără simptome depresive. Rata de anorexie la rudele probanzilor afectivi a fost 0%, iar rata de bulimie a fost 0,7%. Acest studiu aduce argumente convingătoare în sprijinul faptului că numai un subgrup de anorexice prezintă concomitent și depresie și că anorexia nervosa și depresia majoră se transmit independent în familii, neavând o diateză genetică comună.

În studiile efectuate de noi asupra psihopatologiei copiilor de vârsta 10-17 ani, descendenți din părinți cu boli afective primare, am găsit un singur caz de anorexia nervosa cu episoade bulimice în lotul de copii descendenți din părinți bipolari (Grigoroiu-Șerbănescu și colab., 1989) și nici un caz la copiii descendenți din părinți

cu depresie endogenă unipolară (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1991), deşi vârsta studiată face parte din perioadele de risc maxim pentru anorexia nervosa, aşa cum rezultă din datele lui Cooper et al. (1987) şi Nielsen (1990).

- Unele din dovezile aduse în sprijinul asimilării anorexiei nervosa cu bolile afective au fost de ordin biologic, respectiv tulburările de funcţionare a axei hipotalamo-pituitar-adrenergice. Elementele comune atât pentru depresie, cât şi pentru anorexie au fost hipersecreţia de cortisol şi non-supresia acesteia la administrarea de dexamethazonă şi nivelul crescut al hormonului corticotrop în lichidul cefalorahidian.

La o examinare mai atentă s-a constatat însă că la anorexice secreţia cortisolului se normalizează rapid după hrănire consistentă, deşi simptomele anorexiei sunt în continuare prezente (Abou-Saleh şi colab., 1986), în timp ce în depresia majoră endogenă secreţia cortisolului nu se normalizează decât odată cu dispariţia simptomelor bolii.

În ceea ce priveşte metabolismul catecolaminelor, s-a constatat că la anorexice nivelul norepinefrinei este scăzut, iar concentraţia tuturor aminelor este scăzută în plasmă, în urină şi în lichidul cerebrospinal, revenind la normal după restabilirea greutăţii, în timp ce în depresia endogenă norepinefrina are un nivel ridicat (Roy şi colab., 1985).

Anorexia nervosa şi tulburările de personalitate

Caracterul trenant şi uneori cronic al bolii, ca şi ciudata funcţionare în plan ocupaţional relativ bună timp îndelungat a unei părţi dintre anorexice a îndreptat atenţia cercetătorilor şi spre relaţia dintre anorexia nervosa şi structura de personalitate. Ipotezele care s-au exprimat cu privire la această relaţie se pot sintetiza în următoarele:

(i) Există trăsături de personalitate, care prin acţiunea lor asupra percepţiei eului fizic influenţează durata, cursul şi forma anorexiei nervosa (restrictivă sau cu episoade bulimice). Ipoteza a fost elaborată pe baza observaţiei evoluţiei anorexiei la pacientele adulte (Morgan şi Russell, 1975; 1983; Hsu şi colab., 1979; 1988; Garner şi Garfinkel, 1982; Strober, 1983-1985; 1987; Casper, 1990; Yates, 1990).

(ii) Dacă trăsăturile de personalitate deviante nu se reduc la modificări temporare cauzate de pierderea ponderală, atunci rata tulburărilor de personalitate trebuie să fie ridicată la pacientele anorexice (Piran şi colab., 1988; Gartner şi colab., 1989). Condiţiile existenţei unei tulburări de personalitate implică următoarele: stabilitatea în timp a trăsăturilor şi comportamentelor deviante (indiferent de statusul ponderal), fără a oscila semnificativ în timp, manifestarea trăsăturilor deviante începând din copilărie sau adolescenţă (deci implicit şi în perioada premorbidă) (Kennedy, 1990). Comportamentul deviant reprezintă modul natural şi uzual de a fi al individului afectat de o tulburare de personalitate (Rutter, 1987).

(iii) O ipoteză interesantă aparţinând lui Ploog şi Pirke (1987), Szmuckler şi Tantam (1984) apropie anorexia nervosa de toxicomanii, apropierea fiind realizată prin intermediul anomaliilor de personalitate, care întreţin comportamentul alimentar aberant şi al unor mecanisme neurofiziologice, care creează dependenţă de starea de înfometare. Concret, mecanismul implicat este autostimularea hipotalamică provocată de înfometare, iar perseverarea obsesivă a autostimulării este întreţinută de anomaliile de personalitate, care conduc la cronicizarea bolii.

Tulburarea imaginii corporale în sensul supraestimării dimensiunilor şi fobia de îngrăşare, ca simptome centrale ale anorexiei şi factori importanţi de prognostic, au fost asociate cu trăsăturile de personalitate încă din perioadele de cercetare marcate de teoria psihanalitică (Bruch, 1973, Selvini-Palazzoli, 1974), dar studiile experimentale controlate referitoare la această legătură au început să apară după 1980 (Strober, 1981; Garner, Garfinkel, 1982; Piran, 1988; Casper, 1990; Kennedy, 1990; Braun,1994).

Singurul studiu experimental referitor la relaţia dintre trăsăturile de personalitate şi tulburarea percepţiei eu-lui fizic în anorexie a fost publicat de Strober (1981). Acest autor ia în studiu un eşantion unitar de anorexice cu debut al bolii la adolescenţă (vârsta medie de 15 ani). Strober a aplicat regresia multiplă şi corelaţiile canonice la datele provenind din două tipuri de măsurători: estimaţii ale dimensiunilor corporale şi evaluări de personalitate obţinute cu ajutorul inventarului Minnessota (MMPI). Concluziile sale au fost următoarele: atât supraëstimarea dimensiunilor corporale în probe obiective, cât şi distorsiunea subiectivă a imaginii corporale corelează semnificativ cu tendinţa de somatizare, disforia, ruminaţia anxioasă şi insatisfacţia de sine şi tendinţa la comportament deviant (în termenii MMPI scalele Hs = ipohondrie, D = depresie, Pt =deviaţie psihopatică). Supraestimarea obiectivă a dimensiunilor corporale considerată separat corelează cu introversia şi incapacitatea de a stabili relaţii interpersonale stabile (scala SI = introversia socială) şi cu atipia procesului de gândire [scalele F = bizarerie *(infrequency)* şi SC = schizofrenie] specific structurilor schizoide şi schizotipale. De asemenea, supraestimarea dimensiunilor corporale corelează şi cu tendinţele isterice (scala Hy) şi paranoide (scala PA). Rezultatele lui Strober au fost ulterior replicate de studiile dedicate diagnosticării tipurilor şi ratelor de tulburări de personalitate care însoţesc anorexia nervosa.

În 1988, într-o lucrare ai cărei subiecţi au fost anorexice adulte, Piran şi colab. relatează un procent de 86,7% tulburări de personalitate la anorexicele cu forma restrictivă a bolii şi 97,4% la anorexicele care prezentau şi episoade bulimice. Diagnosticele au fost puse după criteriile DSM III-R. La anorexicele restrictive, tulburările de personalitate cele mai frecvente au fost de tip evitant, compulsiv, dependent, pasiv-agresiv, în timp ce la anorexicele cu episoade bulimice, cel mai frecvent s-au întâlnit tulburările de personalitate de tip *borderline,* histrionic, narcisic şi antisocial. Gartner (1989) găseşte tulburări de personalitate în procent de 57% la cele 35 de paciente anorexice adulte studiate, tulburările fiind variate ca spectru

(evitante, *borderline*, antisociale, dependente), dar nu a găsit un tip de tulburare de personalitate mai frecvent asociată cu o anumită formă de anorexie.

Casper (1990) relatează că pacientele adulte cu anorexie restrictivă şi cu evoluţie favorabilă au drept caracteristici de personalitate o exprimare redusă a emoţionalităţii, iniţiativă redusă şi conformism accentuat faţă de autoritate.

Strober (1987) arată că, deşi nu se poate găsi un singur tip de structură de personalitate predispozant sau specific pentru anorexia nervosa, toate pacientele anorexice prezintă fie numai unele trăsături de personalitate deviante, fie veritabile tulburări.

În studiul nostru longitudinal întreprins timp de zece ani pe 66 de paciente cu anorexie iniţial restrictivă, cu debut între 12 şi 16 ani, rata de tulburări de personalitate a fost la vârsta adultă de 66,7% (Şerbănescu şi Măgureanu, 1993; Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1998). 45% dintre paciente prezentau deja înaintea debutului bolii trăsături de personalitate deviante (introversie, egocentrism, expresivitate emoţională redusă şi perfecţionism). Diapazonul tulburărilor de personalitate diagnosticate după criterii DSM III-R a fost variat: 25,6% tulburări din *cluster*-ul A (cele de tip schizoid şi schizotipal), 25,6% tulburări din *cluster*-ul B (personalităţi histrionice, instabile şi *borderline*) şi 9,3% tulburări din cluster-ul C (personalităţi evitante şi obsesiv-compulsive). O treime dintre paciente (32,5%) nu au prezentat tulburări de personalitate. Tulburările de personalitate din *cluster*-ele A şi C având în comun introversia, expresivitatea emoţională redusă şi sociabilitatea redusă au fost asociate în 94% din cazuri cu anorexia restrictivă şi numai 6% din pacientele cu tulburări de personalitate din *cluster*-ele A şi C au dezvoltat episoade bulimice în cursul evoluţiei bolii. În schimb, tulburările de personalitate din *cluster*-ul B având în comun instabilitatea emoţională, au apărut atât la pacientele cu anorexie restrictivă, cât şi la cele care prezentau şi episoade bulimice, dar mai ales la acestea din urmă.

Asocierea între tipurile de tulburări de personalitate caracterizate în primul rând de instabilitate şi anorexia cu episoade bulimice pe de o parte şi tulburările de personalitate caracterizate de rezonanţa emoţională redusă şi introversie şi anorexia restrictivă pe de altă parte este un rezultat care se repetă în mai multe studii (Garner şi Garfinkel, 1982; Piran şi colab.,1988)

Anorexia nervosa şi tulburările de spectru „schizo"

Opinia exprimată în 1944 de Binswanger, după care anorexia nervosa este o tulburare care aparţine spectrului schizofren s-a perpetuat timp îndelungat şi s-a răsfrânt asupra terapiei bolii. După 1970 au apărut studii care au infirmat această opinie, atât cu argumente ţinând de evoluţia bolii pe termen lung (Theander, 1970, 1985), cât şi cu argumente ţinând de epidemiologia genetică. Rata tulburărilor alimentare (anorexie şi bulimie) în familiile schizofrenilor (ca şi ale depresivilor unipolari şi bipolari) nu depăşeşte semnificativ rata tulburărilor alimentare din populaţia generală şi variază între 0,6% şi 1,3% (Strober, 1987). Invers, în familiile pacientelor

anorexice rata de schizofrenie este apropiată de rata de schizofrenie din populaţia generală, de aproximativ 1% (Sartorius şi colab,. 1986; Strober, 1987).

Wentz-Nilsson şi colab. (1999) găsesc la 31% din rudele de gradul I ale pacientelor anorexice cu debut la adolescenţă trăsături „autiste". Procentul de tulburări de personalitate de tip schizoid, schizotipal şi paranoid (*cluster*-ul A) la paciente la vârsta adultă a fost de 11,8%, iar procentul de tulburări de personalitate aparţinând *cluster*-ului C de 21,6%. În studiul nostru familial având drept probanzi 66 de paciente anorexice restrictive urmărite între 4 şi 11 ani de la debut, procentul de tulburări de personalitate din *cluster*-ul A a fost de 26%, iar la rudele masculine de gradul I ale pacientelor s-a constatat un procent semnificativ de tulburări din spectrul „schizo" (7%) incluzând schizofrenie, schizodepresie, personalitate schizoidă şi schizotipală în comparaţie cu 1% la rudele martorilor normali psihic (Grigoroiu-Şerbănescu şi colab., 1998). Aceasta îndreptăţeşte ipoteza că probabil există o legătură între predispoziţia pentru anorexie restrictivă şi tulburările de spectru „schizo", predispoziţie influenţată de sexul părintelui transmiţător. La mamele pacientelor anorexice noi am întâlnit mai ales tulburări afective (depresie unipolară) şi tulburări anxioase.

BULIMIA NERVOSA ŞI ALTE FENOTIPURI PSIHIATRICE

Bulimia este şi ea comorbidă cu tulburări afective, tulburări de personalitate şi toxicomanii.

Genetica moleculară a anorexiei şi bulimiei nervosa

Studiile de genetică moleculară asupra anorexiei nervosa şi bulimiei nervosa sunt într-un stadiu în care se testează diferite ipoteze cu privire la localizări ale unor gene potenţial implicate în fiziopatologia bolii.

Ipotezele pornesc de la influenţa asupra comportamentului alimentar a unor neurotransmiţători din sistemul dopaminergic şi serotoninergic, care au fost explorati din punct de vedere genetic şi în alte tulburări psihice.

Prin analogie cu experimentele pe şoareci, în care s-au provocat mutaţii genetice care au dus la distrugerea unor receptori dopaminici (D1- D5), distrugere în urma căreia a apărut imposibilitatea creşterii în greutate, hiperkinezie şi comportament toxicoman (Gorwood, 1998), s-a construit ipoteza că *circuitele dopaminergice* mezolimbice şi mezocorticale ar putea fi implicate în mecanismul neurobiologic al anorexiei nervoase. Blackburn şi colab. (1989) arată că înaintea actului de hrănire are loc eliberare de dopamină.

Se speculează că diferite enzime şi transportori legaţi de sistemul dopaminergic cum ar fi dopamin-β-hydroxilaza, dopa-decarboxylaza, monoaminoxidaza A şi B ar fi implicate în mecanismul anorexiei.

Sistemul serotoninergic pare să fie şi el implicat în fiziopatologia anorexiei prin controlul pe care îl exercită asupra apetitului alimentar d-fenfluramina, un agonist al serotoninei care reduce apetitul şi creşte senzaţia de saţietate (Curzon, 1991, Goodall, 1992). Distrugerea receptorilor 5-HT1 şi 5-HT2 provoacă hiperfagie. Câteva studii de genetică moleculară au sugerat asocieri între anorexie şi genele care răspund de unii receptori serotoninergici (5-HTR2A) (Collier şi colab., 1997), dar rezultatele rămân contradictorii (Campbell şi colab., 1999). Campbell şi colab. (1999) sugerează implicarea locusului proteinei decuplante *(uncoupling protein)* VCP-2 şi VCP-3 situat pe cromozomul 11q alela 13 (11q13) în predispoziţia pentru anorexie.

De asemenea, circuitele serotoninergice par să fie legate de unele particularităţi ale anorexiei. În primul rând, anorexia afectează cu precădere femeile şi se pare că efectele serotoninei sunt sex-dependente (Treasure şi Tiller, 1993). În experimentele pe şoareci s-a dovedit că influenţele serotoninei asupra comportamentului sunt mai severe la sexul feminin decât la cel masculin (Rowland, 1986; Hallem, 1988). Imaturitatea comportamentului sexual, adesea întâlnită la anorexice, pare de asemenea să fie legată de influenţele serotoninei; la şoareci, după distrugerea circuitelor serotoninergice din hipotalamusul ventro-medial, se inhibă comportamentul sexual (Carter şi Davies, 1977).

Sistemul opiaceu al creierului pare să joace şi el un rol printre mecanismele anorexiei. Administrarea unui antagonist opiaceu numit naloxon la oameni reduce apetitul alimentar. În 1987 Kaye şi colab. au găsit concentraţii reduse de beta-endorfină la anorexice, ceea ce reflectă o activitate scăzută a sistemului opiaceu. Beta-endorfina face parte dintre peptidele generate de gena POMC (pro-opio- melanocortin). Nu este însă clar în prezent dacă reducerea concentraţiei de peptide opiacee este primară sau secundară anorexiei. Gena POMC rămâne o genă-candidat pentru cercetarea vulnerabilităţii genetice pentru anorexie.

Sistemul noradrenergic. Implicarea sistemului noradrenergic prin activitatea catecolaminelor în anorexie este sugerată de asocierea anorexiei cu simptome depresive în multe cazuri. Această implicare a fost sugerată de studii farmacologice în care s-a observat că administrarea de d-amfetamină reduce apetitul alimentar (Silverstone şi Stunkard, 1968). Noradrenalina participă la controlul hipotalamic asupra secreţiei mai multor hormoni (vasopresina, gonadotropina, CRH, TRH) a căror activitate este legată de simptomele anorexiei. De aceea, genele care codifică activitatea receptorilor adrenergici alfa$_{2c}$ şi beta$_3$ şi a transportorului de noradrenalină sunt gene-candidat pentru susceptibilitatea pentru anorexie.

GENELE-CANDIDAT MAI RECENT IMPLICATE ÎN ANOREXIA ŞI BULIMIA NERVOSA

Studiile de *linkage* şi asociere au produs dovezi de asociere între anorexia nervosa, bulimia nervosa şi diferiţi loci (Mazzeo S. şi colab. – *Genetics of eating disorders.* Ann. Rev. Eating Dis. Part 2, 2006).

Anorexia este asociată cu gena receptorului de serotonină 1D (HTR1D) şi gena receptorului opioid delta (OPRD1), ambele gene localizate în poziţia 1p36.3-34.3 (Devlin şi colab., 2002; Grice şi colab., 2002; Bergen şi colab., 2003). Gena transportorului de serotonină (5HTTLPR/SLC6A4) (Heils şi colab., 1996; DiBella şi colab., 2000), genele receptorilor de serotonină HTR2A, HTR2C, gena BDNF (Ribases şi colab. 2004), receptorul canabinoid (CNR1), gena COMT (Gabrovsek şi colab., 2004) au fost găsite frecvent asociate cu anorexia. Gena KCNN3 (crom. 1), care controlează canalele de potasiu, a fost şi ea asociată cu anorexia (Koronyo-Hamaoui şi colab. 2004) şi această genă prezintă şi expansiune de secvenţe de trinucleotide CAG în cazurile în care anorexia este comorbidă cu boala obsesiv-compulsivă.

Pentru bulimia nervosa unele gene-candidat sunt localizate pe cromozomul 14 (Bulik, 2003), de exemplu gena receptoului b de estrogen. Gena transportorului de dopamină (DAT1) (crom. 5) (Shinohara, 2004) este de asemenea implicată. Controversată este gena receptorului 4 de melanocortină (MC4R), situată pe cromozomul 18 (Branson, 2003; Hebebrand, 2004).

Alţi factori biologici

Gena *Ob* (de la *obesity*) care controlează secreţia de către adipocite a hormonului *leptina* pare să fie implicată în mecanismele anorexiei prin activitatea de stocare a grăsimii în celule şi de control al consumului energetic. Gena *Ob* a fost localizată în 1997 pe braţul scurt al cromozomului 2 (2p 21) (Comuzzie, 1997). La anorexice nivelul seric al leptinei este scăzut în comparaţie cu femeile cu greutate normală.

Totuşi, calitatea leptinei de *marker* genetic pentru anorexie, bulimie şi obezitate nu a putut fi confirmată de prea multe studii. Hinney şi colab. (1997) au comparat 115 anorexice, 71 de bulimice, 315 copii cu obezitate extremă precoce, 141 de martori subponderali sănătoşi şi 50 de martori normoponderali sănătoşi şi nu au găsit nicio diferenţă de frecvenţă a alelei care codifică leptina. Pe cale de consecinţă, autorii resping gena leptinei drept candidat pentru anorexie şi bulimie.

În apropierea regiunii în care se află gena *Ob* se află şi gena POMC.

Neuropeptida Y şi hormonul endogen cholecistokinina (CCK) par şi ele să fie implicate în mecanismele biologice ale tulburărilor alimentare.

În concluzie, factorii genetici implicaţi în tulburările alimentare par să fie multipli şi în prezent există mai multe localizări, care însă nu sunt definitiv validate.

Genetica tulburărilor de personalitate

Trăsăturile şi tipurile de personalitate reprezintă nivelul fenotipic în studiul genetic.

Datele genetice referitoare la tulburările de personalitate sunt mult mai puţine decât cele referitoare la bolile psihice majore. Această categorie de tulburări prezintă dezavantajul de a fi reprezentată de fenotipuri care conţin trăsături cu variaţie continuă normal distribuite în populaţie, cu moduri complexe şi neelucidate de transmisie. Trăsăturile cu variaţie continuă, numite şi *„quantitative trait loci"* (QTL) au fost intensiv studiate cu tehnicile epidemiologiei genetice în ultima jumătate de secol, dar tehnicile de genetică moleculară au devenit aplicabile acestor trăsături mai ales în ultimii zece ani, iar rezultatele sunt departe de a fi entuziasmante datorită numeroaselor non-replicări (Bouchard, Loelin, 2001).

Definirea tulburărilor de personalitate ridică întrebarea clasică dacă tulburările de personalitate sunt forme extreme ale trăsăturilor personalităţii normale sau sunt entităţi discrete definite prin prezenţa sau absenţa anumitor trăsături. Aceasta se reflectă şi în cercetarea genetică a personalităţii prin modul de abordare dimensională sau categorială a fenotipurilor. Abordarea dimensională se bazează pe studiul trăsăturilor care determină tipurile de personalitate şi porneşte de la premisa că trăsăturile de personalitate sunt variabile cu distribuţie continuă în populaţia generală. Abordarea categorială operează cu tipurile de personalitate considerate ca întreg. Abordarea dimensională pare să se impună în cercetarea genetică după cincizeci de ani de studii experimental-factoriale ale personalităţii normale şi patologice. Această abordare corespunde mai bine noţiunii de *marker* genetic. (*Marker*-ul genetic trebuie să caracterizeze atât probanzii şi rudele afectate clinic, cât şi rudele neafectate clinic.)

Progresul metodelor psihologice de investigaţie a personalităţii (inventare, interviuri, scale de evaluare sau de observaţie standardizată) şi progresul metodelor statistice (analiza factorială) au dus la reorientarea perspectivei pur clinice în direcţia perspectivei experimentale, în care tipologiile sunt construite prin intermediul analizei factoriale. Aşa s-au dezvoltat sistemul tridimensional al lui Eysenck (extraversie, nevrotism, psihotism) (1947), sistemul lui Cattell şi colab. (1970) care cuprinde şaisprezece factori primari, sistemul cu cinci factori secundari (nevrotism, extraversie, deschidere către experienţă, conştiinciozitate, amabilitate), dezvoltat de Costa şi McCrae (1992), Widiger şi Costa (1994); sistemul psihobiologic al lui Cloninger, care conţine patru factori temperamentali şi trei factori caracteriali (Cloninger şi colab., 1993).

În cele ce urmează vom prezenta întâi genetica clinico-biometrică şi moleculară a trăsăturilor de personalitate normală şi patologică şi apoi ne vom ocupa de genetica diferitelor tipuri de tulburări de personalitate. Deoarece există mai multe opţiuni în privinţa tipologiei tulburărilor de personalitate, noi ne vom axa pe tipuri şi trăsături implicate în tipologia tulburărilor de personalitate din DSM IV (APA, 1994).

GENETICA TRĂSĂTURILOR DE PERSONALITATE

Personalitatea este organizată în factori mai generali, numiţi şi factori de ordinul II sau secundari, cărora li se subordonează factori mai specifici, numiţi factori

primari. De exemplu, în sistemul lui Eysenck factorul nevrotism este un factor de ordinul II şi se compune din mai mulţi factori primari, specifici cum sunt anxietatea, depresia, capriciozitatea, încordarea.

Primele studii de genetică a trăsăturilor de personalitate s-au bazat pe sistemul factorial elaborat de H.J. Eysenck (1947). Acest sistem cuprinde trei factori de ordinul II, şi anume: extraversia cu opusul introversie, nevrotismul cu opusul stabilitate emoţională şi psihotismul.

Extraversia include trăsături primare ca sociabilitatea, impulsivitatea, vioiciunea, căutarea excitaţiei (atracţia către stimuli noi).

Nevrotismul include trăsături de tip instabilitate emoţională, capriciozitate, anxietate, dispoziţie depresivă, egocentrism, timiditate, hiperreactivitate, încordare. Nucleul central al acestui factor este stabilitatea *versus* instabilitatea emoţională.

Psihotismul cuprinde trăsături care corespund în general psihopatiei (termen vechi, corespunzător tulburării de personalitate), dar şi personalităţii schizoide şi tulburărilor de comportament (Eysenck, Eysenck, 1975).

Toate cele trei dimensiuni ale structurii de personalitate concepute de Eysenck sunt foarte eterogene în virtutea generalităţii lor.

Studii pe eşantioane mari de gemeni monozigoţi şi dizigoţi având un spectru larg de vârste (17-59 de ani) au indicat corelaţii medii de 0,50 pentru gemeni monozigoţi pentru extraversie şi nevrotism (Floderus-Myrhed, 1980; Pedersen, 1988) şi 0,21 sau mai puţin pentru gemeni dizigoţi.

Eritabilitatea medie a extraversiei atinge 40%, iar cea a nevrotismului 30% în eşantioane mixte de gemeni monozigoţi şi dizigoţi crescuţi atât împreună cât şi separat (Plomin, 1990).

Corelaţiile între rudele de gradul I sunt însă mai mici decât în cazul gemenilor atât pentru extraversie cât şi pentru nevrotism (Plomin, 1990).

Studiile longitudinale asupra dezvoltării psihologice a individului de la naştere până la vârsta adultă au arătat că nucleul extraversiei este sociabilitatea, iar nucleul nevrotismului îl reprezintă hiperreactivitatea emoţională (emoţionalitatea). Acestea sunt trăsături temperamentale, care, alături de nivelul de activitate, se manifestă din primele luni de viaţă. Eritabilitatea acestor trăsături, determinată pe perechi de gemeni examinaţi după vârsta de 50 de ani, este aceeaşi atât în cazul gemenilor crescuţi împreună cât şi al celor crescuţi separat şi se ridică la 40% pentru emoţionalitate, 25% pentru sociabilitate şi 25% pentru nivelul de activitate (energie) al individului (Plomin,1990). Eritabilitatea trăsăturilor de personalitate se poate modifica în cursul vieţii, ea crescând de obicei odată cu înaintarea în vârstă.

Studiul gemenilor a fost metoda preferată de demonstrare a influenţei genetice asupra trăsăturilor de personalitate. Dar gemenii nu sunt reprezentativi pentru populaţia generală. De aceea, studiile de asemănare intrafamilială au, de asemenea, un cuvânt greu de spus în privinţa transmisiei genetice a trăsăturilor de personalitate.

Studiul lui Ahern (1981) efectuat pe 669 de familii complete (mamă, tată, copii) din populaţia generală arată că numeroase trăsături de personalitate prezintă

eritabilitate semnificativă, deşi valorile eritabilităţii pentru diferitele trăsături se înscriu între 0,20 şi 0,26. Aceasta înseamnă că între 20% şi 26% din varianta totală a trăsăturilor respective se datoreşte factorilor genetici. Între trăsăturile cu cele mai ridicate valori de eritabilitate se numără: stabilitatea emoţională, dominanţa, nevoia de ordine, extraversia, sociabilitatea, nivelul de activitate, demonstrativitatea, independenţa, încrederea în sine, agresivitatea, suspiciozitatea, anxietatea, sensibilitatea.

În studiul personalităţii, nivelul de dezvoltare intelectuală al individului este adesea ignorat, el fiind considerat un capitol aparte de psihologie, psihopatologie şi genetică. În realitate, funcţionarea întregii personalităţi este mediată de dezvoltarea intelectuală, de aceea trebuie menţionat şi **gradul de eritabilitate al nivelului intelectual** în contextul personalităţii integrale. Acesta este apreciat pe baza mai multor studii pe gemeni şi pe familii din populaţia generală la 40-60% (Plomin, 1990).

Extraversia şi nevrotismul în sensul definit de Eysenck pe baza analizei factoriale au făcut obiectul unor studii biologice care au incriminat activitatea monoaminoxidazei în determinismul trăsăturilor de personalitate.

Monoaminoxidaza (MAO) este o enzimă mitocondrială prezentă în toate ţesuturile. MAO este responsabilă pentru dezaminarea oxidativă a neurotransmiţătorilor endogeni şi a monoaminelor exogene. Activitatea MAO în plachetele sanguine şi acidul 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA) (metabolit al serotoninei) exprimă indirect activitatea sistemului serotoninergic şi se află sub control genetic.

Nivelul scăzut al activităţii MAO a fost asociat cu unele componente ale extraversiei precum sociabilitatea, impulsivitatea, activismul, căutarea excitaţiei, evitarea monotoniei, dar şi cu componente ale nevrotismului (instabilitate emoţională, reactivitate depresivă, iritabilitate) şi în general cu simptomatologia de tip dezinhibat. Nivelurile crescute ale activităţii MAO sunt asociate cu introversie, izolare, suspiciozitate, anxietate (von Knorring, 1984; Schalling, 1987; Reist, 1990).

Şi studiile pe maimuţe au arătat că un nivel scăzut al activităţii MAO determină sociabilitate şi activitate crescută, în timp ce nivelul crescut al activităţii MAO determină izolare şi pasivitate comportamentală (Redmond, 1979).

Activitatea MAO nu a putut fi legată strict de anumite trăsături de personalitate sau stări psihopatologice specifice. Ea apare mai ales ca un *marker* general al vulnerabilităţii psihice, întrucât niveluri prea scăzute sau prea ridicate se întâlnesc la pacienţi cu diferite tulburări psihice (depresie, anxietate, alcoolism şi alte toxicomanii, tulburări de personalitate) şi la rudele neafectate clinic ale acestor pacienţi.

Cloninger (1987, 1993) a elaborat o teorie psihobiologică a personalităţii care să permită abordarea trăsăturilor de personalitate cu metodele geneticii moleculare. Folosind analiza factorială, el descrie aspectele temperamentale şi caracteriale ale personalităţii prin intermediul a şapte factori secundari: patru factori temperamentali şi trei factori caracteriali. Intenţia acestui sistem a fost aceea de a construi o „arhitectură genetică simplă" a personalităţii şi a tulburărilor sale.

Factorii temperamentali reprezintă răspunsuri automate şi eritabile la stimulii perceptivi. Aceste răspunsuri precedă apariţia funcţiilor simbolice şi conceptuale şi

sunt răspunsuri la situaţii de noutate, pericol, pedeapsă şi recompensă, cu variabilitate individuală.

Primul dintre factorii temperamentali este căutarea noutăţii *(„novelty seeking")* care include comportamentul explorator într-o situaţie nouă, impulsivitatea, evitarea activă a frustraţiei şi reacţia extravagantă faţă de recompensă. Acest factor a fost pus în legătură cu funcţionarea neurotransmiţătorilor dopaminici.

Al doilea factor temperamental este „evitarea răului (durerii)" *(„harm avoidance")*, care include comportamente de inhibare a anticipării pesimiste a evenimentelor viitoare, comportamente de evitare, teamă de incertitudine, teamă de străini, fatigabilitate. Acest factor ar fi asociat cu funcţionarea sistemului serotoninergic.

Al treilea factor este dependenţa de recompensă *(reward dependence)*. Acesta reprezintă tendinţa de a menţine comportamentele în curs de desfăşurare şi se manifestă prin sentimentalism, ataşament şi dependenţa de aprobarea celorlalţi.

Al patrulea factor este persistenţa *(„persistence")*, care este definită ca perseverenţă în ciuda frustrării şi oboselii.

Studii pe gemeni efectuate de grupul lui Cloninger au găsit pentru cei patru factori temperamentali eritabilităţi variind între 50% şi 65%.

Cloninger (1993) descrie şi trei factori caracteriali care reprezintă dimensiuni esenţiale pentru clasificarea personalităţii. Aceştia sunt: auto-direcţionarea *(„self-directedness")*, spiritul de cooperare („cooperativeness") şi transcenderea sinelui *(„self-transcendence")*. Aceşti trei factori se dezvoltă mai târziu în cursul evoluţiei individului prin intermediul funcţiilor cognitive conceptuale şi simbolice.

Cloninger (1993) consideră că autodirecţionarea este un element major de diferenţiere a prezenţei sau absenţei tulburării de personalitate. Autodirecţionarea se defineşte drept capacitatea individului de a-şi controla şi adapta comportamentul la diferite situaţii în acord cu valori şi scopuri alese de individ, de a accepta responsabilităţi şi restricţii, de a-şi disciplina obişnuinţele.

Spiritul de cooperare reprezintă capacitatea individului de a se identifica cu alţii şi a se purta amabil. Aceasta se traduce prin toleranţa socială, empatie, compasiune, disponibilitate de a ajuta.

Transcenderea sinelui reprezintă capacitatea individului de a depăşi concretul fiinţei sale şi de a se identifica spiritual cu natura sau cu concepte abstracte. Exemple comportamentale de transcendere a sinelui sunt credinţa în Dumnezeu, religiozitatea, aderarea la idealuri şi valori.

Pentru a efectua studii de genetică moleculară referitoare la trăsăturile de personalitate mai sus descrise, Cloninger şi colegii săi au creat un inventar de personalitate menit să măsoare trăsăturile incluse în sistemul lor. Astfel au apărut *Tridimensional Personality Inventory* (TPI) şi *Temperament and Character Inventory* (TCI) (1993). Variabilele din TCI au încercat să descrie spectrul personalităţii normale şi al celei patologice. Pentru înţelegerea mai exactă a semnificaţiei psihologice a factorilor din sistemul lui Cloninger descriem în continuare factorii primari care compun structura acestora.

Factorul secundar „căutarea noutăţii" cuprinde următorii factori primari: excitabilitate exploratoare, impulsivitate, extravaganţă, dezordine.

Factorul secundar „evitarea răului" include: îngrijorarea anticipativă, teama de incertitudine, timiditate, fatigabilitate şi astenie.

Dependenţa de recompensă include sentimentalismul, ataşamentul şi dependenţa.

Persistenţa nu se subdivide în factori primari.

Autodirecţionarea constă din: responsabilitate, orientare către scop, energie, acceptare de sine, acord cu sine.

Spiritul de cooperare include: acceptarea socială, empatia, disponibilitatea de a ajuta, compasiunea, aderenţa la principii generoase.

Transcenderea sinelui este reprezentată prin: uitare de sine, identificarea cu alte persoane, identificarea cu valori spirituale.

Combinaţiile diferitelor valori ale factorilor din arhitectura personalităţii elaborată de Cloninger permit reconstituirea celor trei *clustere* de tulburări de personalitate cuprinse în DSM. *Cluster*-ul A este caracterizat de valori reduse ale factorului „dependenţa de recompensă", *cluster*-ul B de valori ridicate ale factorului „căutarea noutăţii", iar *cluster*-ul C de valori ridicate ale factorului „evitarea răului" (Svrakic, 1993).

Cei patru factori temperamentali au ca substrat neurochimic funcţionarea neurotransmiţătorilor. De aceea, se presupune că genele implicate în funcţionarea neurotransmiţătorilor sunt implicate şi în determinarea trăsăturilor de personalitate. Cloninger şi colab. considerau că cei patru factori temperamentali au o bază genetică comună, ceea ce înseamnă omogenitate genetică. Dacă baza genetică a acestor factori ar fi într-adevăr comună, atunci aceştia ar trebui să covarieze în populaţie la nivel psihologic. (Două trăsături covariază atunci când abaterile lor de la medie merg în aceiaşi direcţie).

Cloninger (1996) presupune şi că variaţia în populaţie a factorului „novelty seeking" este asociată cu funcţionarea neurotransmiţătorilor din sistemul dopaminergic (cu rol excitant), în timp ce factorul „harm avoidance" este asociat cu funcţionarea neurotransmiţătorilor din sistemul serotoninergic (cu rol inhibitor).

Pe această linie de gândire s-au efectuat în ultimii şase ani multe studii de genetică moleculară menite să caute legătura dintre gene considerate ca fiind responsabile pentru funcţionarea sistemului dopaminergic şi a celui serotoninergic şi trăsăturile de personalitate.

Cloninger (1996) arată că pe braţul scurt (p) al cromozomului 11 se află gena receptorului dopaminei tip D4 (D4DR) care ar explica 10% din variaţia genetică a trăsăturii „căutarea noutăţii". Indivizii care posedă alele lungi ale genei respective au scoruri psihologice mari pe acest factor fiind mai exploratori, mai excitabili şi mai atraşi de situaţii ieşite din comun, în timp ce indivizii care posedă alele scurte ale acestei gene sunt mai reflexivi, mai ordonaţi şi mai rigizi.

Cloninger (1998) a stabilit şi localizări cromozomiale ale unor loci implicaţi în variaţia interpersonală a trăsăturii „evitarea răului", şi anume pe cromozomii 8 (8p21-23), 18p, 20p, 21q.

Unele studii independente au confirmat legăturile presupuse de grupul lui Cloninger. Ebstein (1996), Benjamin (1996) găsesc o asociere între gena receptorului dopaminic tip 4 şi factorul de personalitate „căutarea noutăţii". Factorul de personalitate „evitarea răului" apare corelat semnificativ cu activitatea genelor care controlează transportorul serotoninei 5–HTTLPR (Lesch,1996) şi receptorul serotoninei 5-HT_2 (Peirson, 1999).

Dar alte studii (Sullivan, 1998; Ekelund, 1999) au infirmat legătura în sine între factorul „căutarea noutăţii" şi genele receptorilor dopaminici pe de o parte şi între factorul „evitarea răului" şi genele receptorilor şi transportorilor serotoninei pe de altă parte (Kuehn, 1999; Gustavsson, 1999). Nu s-a găsit nici o legătură între variaţia de scor psihologic pe respectivii factori şi prezenţa sau dimensiunea alelelor genelor incriminate în genotipul indivizilor investigaţi (Herbst şi colab., 2000; Sullivan,1998). Mai mult, Herbst (2000) şi Ball (1999) nu au putut replica structura factorială a inventarului de temperament şi caracter al grupului lui Cloninger în eşantioanele de populaţie normală studiate de ei.

Recent, Livesley (1998) au elaborat un sistem dimensional al trăsăturilor de personalitate apropiat de limbajul sistemului diagnostic DSM. Sistemul lor urmăreşte ca dimensiunile trăsăturilor incluse să diferenţieze structurile normale ale personalităţii de cele patologice şi să permită abordarea molecular-genetică a fenotipurilor definite de respectivele dimensiuni.

Trăsăturile (dimensiunile) de personalitate din sistemul lui Livesley şi al colaboratorilor săi sunt măsurate la nivel clinic printr-un inventar numit „Dimensional Assessment of Personality Pathology Disorder – Basic Questionnaire (DAPP – BQ)". Acesta include şi următoarele variabile de personalitate: labilitate afectivă, anxietate, calozitate, compulsivitate, probleme de comportament, probleme de identitate, ataşament nesigur, probleme de intimitate, narcisism, opoziţionism, respingere, expresivitate redusă, autoprovocare a suferinţei *(self-harm)*, evitare socială, căutarea excitaţiei *(stimulus seeking)*, supunere, suspiciozitate, dereglare cognitivă (gândire schizotipală şi dezorganizarea gândirii în condiţii de stres).

Aplicarea acestui inventar pe eşantioane mari de gemeni monozigoţi şi dizigoţi, pe pacienţi cu tulburări de personalitate şi eşantioane de populaţie generală a demonstrat o eritabilitate mare (între 50% şi 70%) pentru toate trăsăturile mai susmenţionate (Livesley, 1998). De asemenea, pe baza acestor rezultate, autorii opinează că influenţa genetică asupra personalităţii se exercită prin intermediul multor predispoziţii specifice şi al câtorva factori generali.

Livesley şi colab. (1998) adresează o întrebare esenţială pentru studiul genetic al personalităţii, şi anume aceea dacă structura trăsăturilor de personalitate este aceeaşi la indivizii din populaţia generală şi la cei cu tulburări de personalitate. Această întrebare nu are încă un răspuns clar.

Inconsecvenţa unora din rezultatele studiilor biologice prezentate mai sus demonstrează marea dificultate de abordare molecular-genetică a trăsăturilor de personalitate cu tehnicile actuale.

GENETICA TIPURILOR DE TULBURĂRI DE PERSONALITATE

Tulburările de personalitate sunt foarte eterogene din punct de vedere clinic şi etiologic.

De-a lungul anilor s-au dezvoltat diferite sisteme descriptive de clasificare categorială a personalităţii şi a tulburărilor acesteia bazate pe observaţia clinică. Aşa au fost tipologia lui Kretschmer (1921) tipologia lui K. Schneider (1950), tipologia lui K. Leonhard (1968)

Cluster-ele de tulburări de personalitate din DSM (III, III-R, IV), care au preluat în mare parte tipologia lui K. Schneider (1950) fără însă a aminti de ea, sunt, de asemenea construite pe baza unor asemănări descriptive, care nu au fost totdeauna validate în studiile experimentale factoriale (Parker, Barrett, 2000). Încercând o replicare a *cluster*-elor de tulburări de personalitate din DSM IV, Parker şi colab. (1998) au obţinut în loc de trei *clustere* fie două, fie patru. În al patrulea cluster s-a înscris personalitatea obsesiv-compulsivă care pare a avea foarte slabă legătură cu *cluster*-ul C, caracterizat de anxietate.

Personalitatea schizoidă şi personalitatea schizotipală

Studiile familiale au evidenţiat o rată crescută de personalităţi schizoide şi schizotipale la rudele pacienţilor schizofreni (Kendler, 1984; Baron, 1985; Siever, 1990). De exemplu, în studiul familial al lui Baron (1985), în care rudele de gradul I ale bolnavilor schizofreni au fost comparate cu rudele de gradul I ale martorilor normali, personalitatea schizotipală a înregistrat un procent de 27% la rudele schizofrenilor şi de 8,6% la rudele martorilor.

Kremen (1998) arată însă că există diferenţe între sexe în privinţa eritabilităţii trăsăturilor schizotipale, cei marcaţi de aceste trăsături fiind mai ales bărbaţii neafectaţi clinic, rude de gradul I ale schizofrenilor. Trăsăturile incriminate se referă la sfera cognitiv-perceptivă (idei de referinţă şi suspiciozitate paranoidă) şi sfera interpersonală (de asemenea suspiciozitate).

În plus, studiile familiale au arătat că rudele neafectate clinic ale schizofrenilor sunt marcate mai ales de trăsăturile negative ca izolarea socială şi rezonanţa emoţională redusă, şi mult mai puţin de acele trăsături schizotipale care sunt mai aproape de simptomele pozitive ale bolii, cum sunt gândirea magică sau iluziile perceptive (Franke, 1993; Kendler, 1996).

Personalitatea paranoidă

Studiile familiale au arătat că personalitatea paranoidă agrega în familiile pacienţilor schizofreni (Kendler, 1984; Baron, 1985), diateza genetică fiind probabil comună. În studiul lui Baron (1985) procentul de personalităţi paranoide a fost de 7,3% la rudele de gradul I ale probanzilor schizofreni în comparaţie cu 2,7% la rudele de gradul I ale martorilor normali.

Personalitatea antisocială

Un studiu danez pe gemeni a găsit o rată de concordanţă de 41% la bărbaţii gemeni monozigoţi şi de 26% la bărbaţii gemeni dizigoţi pentru comportamentul criminal (Cloninger, Gottesman, 1987).

Studiile pe copiii părinţilor criminali (Crowe, 1974) şi pe copiii adoptaţi ai părinţilor criminali (Sigvardsson, 1982; Cadoret, 1985) arată o componentă genetică importantă a comportamentului criminal, dar evidenţiază şi rolul important al mediului. Delincvenţa este familială atât prin factorii genetici, cât şi prin cei de mediu familial.

Comportamentul criminal violent, pe lângă faptul că este eritabil în sine, este şi asociat cu predispoziţia genetică pentru alcoolism (Bohman, 1982; Mednick, 1984).

Studii biologice recente indică faptul că, la indivizii cu personalităţi antisociale volumul substanţei cenuşii din zona orbitofrontală a cortexului prefrontal este redus, în comparaţie cu martorii normali (Raine, 2000; van Honk, 2001). Această zonă subcorticală prezintă şi o excitabilitate redusă (aşa cum rezultă din subactivitatea electrodermală la stimularea magnetică transcraniană repetitivă), ceea ce ar explica insensibilitatea la pedeapsă şi dificultatea de a condiţiona sentimentul de frică la personalităţile antisociale.

Personalitatea obsesiv – compulsivă

Tulburarea de personalitate obsesiv-compulsivă variază între 3% (Rüdin, 1953) şi 33% (Brown, 1942) la părinţi şi între 3% (Rüdin, 1953) şi 20% (Brown, 1942) la fraţii pacienţilor cu boala obsesiv-compulsivă.

Într-un studiu pe gemeni investigaţi cu inventarul Leyton pentru obsesionalitate, eritabilitate pentru trăsăturile de personalitate obsesionale a fost de 0,40, iar eritabilitatea simptomelor obsesionale a fost de 0,47 (Clifford, 1984). În acest studiu, simptomele obsesionale au fost puternic corelate cu nevrotismul.

Într-un alt studiu pe gemeni extraşi din populaţia generală (Torgersen, 1980), eritabilitatea trăsăturilor obsesionale nu a fost susţinută.

Analiza de segregare efectuată într-un studiu familial destinat evidenţierii modului de transmisie a bolii obsesiv-compulsive (Alsobrook, 1999) a arătat că trăsăturile de personalitate obsesiv-compulsivă exprimate prin nevoia excesivă de

ordine şi simetrie se întâlnesc frecvent la rudele de gradul I ale bolnavilor obsesivi şi aceste trăsături constituie *markeri* ai predispoziţiei familiale genetice pentru boala obsesională.

Personalitatea isterică

În studierea influenţelor genetice asupra personalităţii isterice s-au făcut adesea confuzii între adevăratele trăsături demonstrative şi extraversie (McGuffin, 1992; 1994).

Studiul lui Gottesman din 1963 (McGuffin, 1994) pe gemeni adolescenţi normali nu a demonstrat o influenţă substanţială a factorilor genetici asupra trăsăturilor isterice. În schimb, studiul pe gemeni monozigoţi şi dizigoţi efectuat de Torgersen (1980) indică faptul că trăsăturile isterice sunt eritabile mai ales la femei.

Tulburările de personalitate de spectru afectiv (personalitatea hipertimă, ciclotimă şi depresivă)

Aceste tulburări au fost descrise prima dată de şcoala psihiatrică germană (Kraepelin, 1913; Kretschmer, 1921; Schneider, 1950) şi au fost considerate de această şcoală drept expresia predispoziţiei pentru bolile afective majore („persönliche Veranlagung", „Grundzustände" la Kraepelin). De aceea, cu excepţia personalităţii depresive, inclusă de nosologia anglosaxonă în conceptul de distimie, aceste tulburări nu au fost studiate din punct de vedere genetic formal sau biologic în mod independent. După 1977, aceste tulburări de personalitate au fost readuse în atenţia cercetătorilor de către Akiskal, sub denumirea de tulburări subclinice de spectru afectiv (Akiskal, 1998; Akiskal, 2000) şi, după un studiu italian recent, având o prevalenţă de 10% în populaţia generală (Akiskal, 1998).

Însuşi statutul lor nosologic este oscilant. De exemplu, personalitatea depresivă nu figurează în clasificarea tulburărilor de personalitate din DSM III/ III-R/ IV, ea fiind inclusă în conceptul de distimie. În cercetările familiale consacrate tulburărilor afective, personalitatea depresivă începe însă să apară ca o entitate de sine stătătoare din ce în ce mai frecvent. Acelaşi statut oscilant îl are personalitatea ciclotimă, care se confundă cu tulburarea bipolară III. Ceea ce este cert şi rezultă din toate studiile familiale şi pe gemeni referitoare la bolile afective majore (vezi capitolul de genetica bolilor afective majore) este faptul că aceste tulburări apar cu precădere la rudele bolnavilor afectivi majori şi indică prezenţa vulnerabilităţii genetice pentru aceste boli. Ele sunt considerate în prezent ca făcând parte din expresia fenotipică a unei diateze poligenice sau probabil oligogenice care ar sta la baza trăsăturilor normal distribuite care definesc bolile afective. Valorile variabilelor care descriu tulburările de personalitate afective scad treptat de la probanzii afectivi la rudele lor de gradul I şi II, având cele mai mici valori la martorii normali (Evans, Kelsoe, 2001).

Sfatul genetic în bolile psihice în stadiul actual al cunoştinţelor asupra localizărilor genetice

În ciuda progresului imens făcut de biologia moleculară, investigaţia molecular-genetică încă nu poate fi utilizată în beneficiul sfatului genetic în bolile psihice majore, căruia deocamdată îi stau la dispoziţie mai ales metodele clinico-biometrice. În prezent, relevanţa investigaţiei molecular-genetice se reduce la unele boli degenerative cu impact neuropsihic precum corea Huntington şi demenţa Alzheimer cu debut precoce.

În 2008, Braff şi Freedman au publicat în American Journal of Psychiatry un comentariu cu un titlu sugestiv: „Clinically Responsible Genetic Testing in Neuropsychiatric Patients: ***A bridge too far and too soon***", iar la Congresul Mondial de Genetică Psihiatrică de la Atena (2010) s-a ajuns la aceeaşi concluzie, şi anume că suntem încă departe de a putea folosi datele moleculare pentru sfatul genetic în scopul prevenţiei primare a bolilor psihice majore, şi cu atât mai puţin pentru tulburările cu trăsături accentuat dimensionale (cu distribuţie continuă pe curba Gauss), cum sunt tulburările de personalitate.

Totuşi, în ultimii doi ani, prin studiile *genomewide* tehnologia de mare densitate în scanarea ADN a făcut progrese mari în identificarea polimorfismelor comune şi variantelor rare de polimorfisme care pot conferi risc de boală psihică. Pentru boala bipolară se cunosc în prezent 40 gene mai frecvent replicate în diferite populaţii şi studiile *genomewide* au evidenţiat unele regiuni de mare interes. Tot studiile *genomewide* au evidenţiat şi un fapt biologic, care din punct de vedere clinic nu este surprinzător, şi anume implicarea multor gene atât în boala bipolară, cât şi în schizofrenie (O'Donovan, 2009; Gill, 2010; Craddock, 2009). Acest rezultat biologic este susţinut din punct de vedere clinic de un studiu populaţional pe zeci de mii de probanzi cu boala bipolară şi schizofrenie efectuat în Suedia pe baza registrelor de spitalizare (Lichtenstein, 2009), studiu care a arătat că riscul atât pentru schizofrenie, cât şi pentru boala bipolară este ridicat la rudele de gradul I ale bolnavilor, indiferent dacă diagnosticul probandului este schizofrenie sau boală bipolară. Totuşi din aceste descoperiri nu trebuie trasă concluzia că cele două boli psihice majore sunt identice din punct de vedere clinic şi ar trebui contopite într-o singură entitate nosologică (Gill, 2010). Craddock (2009) interpretează aceste fapte ca fiind rezultatul interconectării sistemelor cerebrale structurale şi funcţionale şi al „modularităţii" lor.

De asemenea, unele gene şi unele variaţii structurale ale ADN (CNV) sunt simultan asociate cu autismul, cu tulburările de spectru autist, cu schizofrenia, cu deficitul atenţional cu hiperkinezie şi, într-o măsură mai mică, şi cu boala bipolară (Cook şi Scherer, 2008; Zhang, 2009). Această situaţie complică perspectiva unei predicţii în viitorul foarte apropiat a riscului de boală psihică pe baza datelor moleculare.

Cifrele medii de risc de recurenţă furnizate de studiile de epidemiologie genetică nu pot fi însă aplicate ca atare în cazurile individuale în care se solicită sfatul genetic, ci trebuie adaptate cu competenţă la situaţia particulară a familiei respective. Nici măcar *markerii* AND asociaţi cu o anumită boală nu pot fi generalizaţi de la o familie la alta.

Sfatul genetic trebuie să ţină seama atât de modurile frecvent descrise în transmisia bolii cât şi de modul de transmisie care caracterizează familia respectivă şi de toţi factorii moderatori ai cifrelor de risc, precum şi de principiul eterogenităţii bolilor psihice majore. De asemenea, sfatul genetic în bolile psihice necesită o bună cunoaştere a psihopatologiei şi psiholgiei dezvoltării descendenţilor din părinţi afectaţi. Investigarea probanzilor şi a familiilor lor este un proces laborios, în care trebuie utilizate pe cât posibil instrumente moderne clinico-psihologice de diagnostic, în acord cu criteriile folosite la determinarea procentelor de risc în studiile de epidemiologie genetică actuale.

Psihiatrul sau psihologul implicat în acordarea sfatului genetic pentru boli psihice trebuie să fie bine familiarizat cu genetica biometrică, cu procedurile de calcul al riscului morbid şi cu principiul Hardy-Weinberg, cu criteriile şi instrumentele diagnostice actuale şi trebuie să se ţină în permanenţă la curent cu rezultatele cercetărilor de genetică psihiatrică şi psihogenetică (genetica trăsăturilor psihice normale). De asemenea, atât sfatul genetic psihiatric, cât şi sfatul genetic în general reclamă solide cunoştinţe de statistică, psihologia comunicării şi bioetică.

O altă problemă importantă de care trebuie să se ţină seama la acordarea sfatului genetic psihiatric este eventuala teratogenitate a psihotropelor administrate timp îndelungat. Experimentele efectuate pe animale nu sunt automat transferabile la om. Evaluarea teratogenităţii unui medicament este dificilă şi necesită adesea experienţă de ani de zile. Totuşi, până în prezent nu există relatări despre efecte teratogene convingătoare provocate de neuroleptice şi antidepresive triciclice (Friedman, Polifka, 1994). În ceea ce priveşte inhibitorii monoaminoxidazei precun phenelzinul şi tranylcyprominul nu există până în prezent studii epidemiologice care să demonstreze în mod satisfăcător efectul teratogen (Koerner, 1996). Litiul, carbamazepina şi valproatul sunt recunoscute ca având efect teratogen, deşi ratele de malformaţii provocate de variantele actuale ale acestor medicamente au diminuat mult faţă de primii ani după introducerea acestor medicamente pe piaţă.

Sfatul genetic psihiatric este în zilele noastre o activitate care implică o echipă de specialişti.

Bibliografie

Barnett J.H., Smoller J.W. – *The genetics of bipolar disorder.* Neurosci., 2009; 164: 331–343.

Braff D.L., Freedman R. – Clinically Responsible Genetic Testing in Neuropsychiatric Patients: A bridge too far and too soon. *Amer. J. Psychiat.*, 2008, 165, 952-955.

Berrettini W. – Evidence for Shared Susceptibility in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Amer. J. Med. Gen., Part C* (Semin. Med. Genet.). 2003, 123C, 59–64.

Cichon S., Mühleisen T.W., Grigoroiu-Şerbănescu M. şi colab. – Genome-wide Association Study Identifies Genetic Variation in Neurocan as a Susceptibility Factor for Bipolar Disorder. *Amer. J. Human Genetics.* 2011, 88, 372-381.

Cloninger C.R., Adolfsson R., Svrakic N.M. – Mapping genes for human personality. *Nat. Genetics,* 1996, 12, 3-4.

Cook E.H., Scherer S.W. – Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nat.,* 2008, 455, 919-923.

Corvin A., Craddock.N., Sullivan P.F. – Genome-wide association studies: a primer. *Psychol. Med.,* 2010, 40, 1063-1077.

Craddock N., Sklar P. – Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends in Genetics.* 2009, 25, 99-105.

Craddock N., O'Donovan M.C., Owen M.J. – Psychosis Genetics: Modeling the Relationship Between Schizophrenia, Bipolar Disorder and Mixed (or "Schizoaffective") Psychoses. *Schizoph. Bull.,* 2009, 35, 482-490.

Ebstein R., Novick O., Umansky R. şi colab. – Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nat. Genetics.,* 1996, 12, 78-80.

Elia J., Gai X., Xie H.M. şi colab. – Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular Psychiatry,* 2009, 1-10.

Erlenmeyer-Kimling L. – Early neurobehavioral deficits as phenotypic indicators of the schizophrenia genotype and predictors of later psychosis. *Amer. J. Med. Genetics – Neuropsych. Genetics.,* 2009, 105, 23-24.

Fombonne E. – Increased rates of depression: update of epidemiological findings and analytical problems. *Acta Psych. Scand.,* 1994, 90, 145-156.

Friedman J.M., Polifka J.E. – *Teratogenic effects of drugs. A resource for clinicians.* Johns Hopkins University Press, Baltimore-Londra, 1994.

Folstein S.E, Rutter M.L. – Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J. Child Psychology and Psychiatry.* 1977, 18, 297-321.

Gershon E.S, Hamovit J., Guroff J.J şi colab. – *A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands. Archives of General Psychiatry.* 1982, 39, 1157-1167.

Gill M., Donohoe G., Corvin A. – What have the genomics ever done for the psychoses?. *Psych. Med.,* 2010, 40, 529-540.

Grigoroiu-Şerbănescu M., Christodorescu D., Jipescu I. şi colab. – Psychopathology in children aged 10-17 of bipolar parents: psychopathology rate and correlates of the severity of the psychopathology. *J. Affect. Dis.,* 1989, 16,167-179.

Grigoroiu-Şerbănescu M., Nöethen M., Propping P. şi colab. – Clinical evidence for genomic imprinting in the bipolar I disorder. *Acta Psych. Scand.,* 1995, 92, 365-370.

Grigoroiu-Şerbănescu M., Wickramaratne P., Hodge S.E. – Genomic imprinting and anticipation in the bipolar I illness. *Brit. J. Psychiatr.,* 1997, 170, 162-166.

Grigoroiu-Şerbănescu M., Martinez M., Nöthen M.M. şi colab. – Different Familial Transmission Patterns in Bipolar I Disorder with Onset Before and After Age 25. *Amer. J. Med. Gen. – Neuropsychiatric Genetics.,* 2001, 105, 765-773.

Grigoroiu-Şerbănescu M., Herms S., Diaconu C.C. şi colab. – Possible association of different G72/G30 SNPs with mood episodes and persecutory delusions in bipolar I Romanian patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2010, 34, 657-663.

Gottesman I.I., Shields J. – *Schizophrenia, the epigenetic puzzle.* Cambridge, CUP, 1982.

Herbst J.H., Zonderman A.B., McCrae RR. – Do the dimensions of the Temperament and Character inventory map a simple genetic architecture ? Evidence from molecular genetics and factor analysis. *Amer. J. Psychiat.,* 2000, 157, 1285-1290.

Kendler K.S.,Walters E.E., Neale M.C. şi colab. – The structure of the Genetic and Environmental Risk Factors for Six Major Psychiatric Disorders in Women. *Arch. Gen. Psychiat.,* 1995, 52, 374-383.

Kendler KS. – Reflections on the relationship between psychiatric genetics and psychiatric nosology. *Amer. J. Psychiat.*, 2006, 163,1138-1146.

Levinson D.F. – The Genetics of Depression: A Review. *Biol. Psychiat.*, 2006, 60, 84-92.

Lichtenstein P., Yip B.H., Björk C. şi colab. – Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population based study. *Lancet*, 2009, 373 (9659), 234-39.

Maier W., Lichtermann D., Minges J. şi colab. – Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. *Arch. Gen. Psychiat.* 1993, 50, 871-883.

Malaspina D. şi colab. – Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58, 361-367.

Mazzeo S.E, Slof-Op't Landt M.C.T., van Furth E.F. şi colab. – Genetics of eating disorders. *Annual Review of Eating Disorders.* Part 2., 2006.

McMahon F.J, Akula N., Schulze T.G. şi colab. – Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. *Nat. Genetics.* 2010, 42,128-131.

Mendlewicz J., Rainer J.D. – Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature.* 1977, 268, 326-29.

Plomin R., DeFries J.C., McClearn G.E. – *Behavioral Genetics*, Freeman and CO, New York, 1990.

Priebe L., Degenhardt F., Grigoroiu-Şerbănescu M. şi colab. – Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) on the development of early-onset bipolar disorder. *Molecular Psychiatry.* 2011, e-pub, March 1 - st.

Scott L.J, Muglia P., Kong X.Q. şi colab. – Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2009, 106, 7501-7506

Steinhausen H.Ch., Boyadjeva S., Grigoroiu-Şerbănescu M. şi colab. – Transcultural outcome study of adolescent eating disorders. *Acta Psychiat. Scand.*, 2000, 101, 60-66 .

Wender P.H., Kety S.S., Rosenthal D. şi colab. – Psychological disorders in the biological and adoptive relatives of individuals with affective disorders. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1986, 43, 923-929.

Xu B., Louw Roos J., Levy S. şi colab. – Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat. Gen.*, 2008, 40, 880-885.

Zhang D., Cheng L., Qian Y. şi colab. – Singleton Deletions Throughout the Genome Increase Risk of Bipolar Disorder. *Molecular Psychiatry*, 2009, 14, 376-380.

Aspecte metodologice ale cercetării psihiatrice

C. Popescu

Introducere

Carl Sagan considera că ştiinţa este mai mult un mod de gândire decât un volum de cunoştinţe. „A te ocupa de ştiinţă înseamnă a te gândi într-adevăr la ceva, a examina critic universul, a te întreba de ce sunt prezente unele lucruri şi nu altele, a-ţi petrece o parte din timp făcând ipoteze, încercând să vezi dacă au sens, dacă sunt în acord cu celelalte lucruri pe care le cunoşti, gândindu-te la testele pe care le poţi născoci pentru a susţine sau pentru a contrazice aceste ipoteze", scria Sagan în „Creierul lui Broca" (1989, p. 42-43).

Fie că demersul este unul inductiv, bazat pe observarea unui fapt, sau unul deductiv, de urmărire a implicaţiilor unor teoretizări, punctul de plecare al cercetării este o necunoscută, o întrebare la care se caută răspunsul şi care orientează căutările. Uneori sesizarea unei probleme poate fi mai dificilă decât rezolvarea ei, era de părere John Bernal (1964).

Definirea problemei înseamnă de fapt formularea întrebărilor la care cercetarea ar trebui să ofere răspunsuri. Documentarea poate oferi unele clarificări. Ea este obligatorie pentru a nu repeta, ci a merge mai departe, a dezvolta, a aprofunda, a elucida. Nu este vorba de o simplă lectură, ci de o permanentă reflexie asupra ei, de o analiză critică a datelor, de identificarea aspectelor contradictorii sau insuficient abordate; este şi o posibilitate de a întrezări noi întrebări şi moduri de abordare.

O problemă bine definită deschide calea rezolvării ei. Ea trebuie să se exprime printr-o întrebare simplă şi clară referitoare la relaţia dintre două sau mai multe variabile (Kerlinger,1973).

Formularea întrebării continuă cu schiţarea unei supoziţii referitoare la relaţia dintre fenomene. Se ajunge treptat la ipoteze. Pentru a rămâne pe tărâmul ştiinţei

este nevoie ca ipoteza să fie verificabilă empiric; acesta este „criteriul de demarcaţie" al ştiinţei în raport cu filozofia (Popper, 1977).

Pe parcursul cercetării, în funcţie de datele culese, ipoteza se va putea nuanţa, preciza. Aşa cum sublinia Marc Richelle, „orice bun experimentator, oricât i s-ar părea că a prevăzut consecinţele procedurilor pe care le va aplica, va trebui să rămână receptiv faţă de fenomenele pe care nu le-a putut anticipa, faţă de ceea ce nu a putut prevedea şi va trebui să fie dispus să-şi reorienteze investigaţia într-o direcţie nouă, uneori foarte diferită de cea pe care şi-a trasat-o iniţial. Această disponibilitate este adesea mai importantă decât respectarea scrupuloasă a regulilor de procedură care îl pot face pe debutant să se gândească la faptul că este suficient să li se supună pentru a face o bună cercetare". Cercetarea poate fi privită „ca o aventură al cărei sfârşit este uneori la mii de leghe depărtare de ceea ce se aştepta" (Françoise Parot şi Marc Richelle,1995, p.190).

Este important ca investigaţia să plece de la o întrebare clară, de la o ipoteză precisă. În caz contrar tot efortul legat de culegerea datelor se poate dovedi inutil; vor exista nişte date cu care nu vom avea ce să facem, iar eventualele întrebări apărute pe parcurs nu-şi vor putea găsi răspunsul pentru că lipsesc informaţiile necesare sau pentru că ele au fost obţinute într-o manieră necorespunzătoare.

Odată stabilită ipoteza, este necesar să se proiecteze tot acel drum, adeseori lung şi anevoios, prin care se urmăreşte verificarea ei. Este firesc să dorim ca la capătul acestui drum să putem obţine răspunsuri corecte la întrebările puse, iar investigaţia trebuie concepută în aşa fel încât să le poată oferi.

Natura problemei şi ipoteza formulată vor impune un anumit mod de abordare. *Designul* cercetăriii defineşte structura ei, modalitatea particulară de integrare a principalelor ei componente – grupurile de lucru, metodele de evaluare, procedura, modul de prelucrare a datelor – pentru a se putea obţine un răspuns corect la întrebările formulate la începutul cercetării.

Cercetarea este o încercare de a rezolva problema în aşa fel încât să existe siguranţa că soluţia obţinută este satisfăcătoare (Bernal, 1964). Ea este un demers sistematic de cunoaştere care se supune anumitor reguli pentru ca informaţiile obţinute să fie cât mai obiective. Totodată ea are caracterul unei investigaţii metodice, controlate, orientate spre verificarea ipotezelor (Kerlinger, 1973).

Prin ipoteză se presupune existenţa unei relaţii între fenomene. Pentru a o verifica se urmăreşte modul în care un fenomen, presupus a fi cauzal, influenţează un alt fenomen, considerat a fi efectul sau rezultatul. Designul cercetării trebuie să fie astfel conceput încât să se excludă sau măcar să se minimizeze posibilitatea ca rezultatele să fie determinate de acţiunea altor variabile decât cele care fac obiectul studiului; altfel spus el nu trebuie să lase loc pentru formularea unor explicaţii alternative plauzibile ale rezultatelor obţinute (Isaac, 1979). Numai în aceste condiţii se poate asigura *validitatea internă* a cercetării.

Verificarea ipotezei se face pe un grup limitat de persoane. Pentru ca rezultatele obţinute prin studierea acestui grup să poată fi generalizate este necesar ca la

nivelul lui să se regăsească principalele caracteristici ale populaţiei din care provine. Grupul trebuie definit în raport cu anumite criterii pentru a fi un *eşantion reprezentativ* pentru o anumită populaţie. Astfel se asigură *validitatea externă* a cercetării.

Un bun design al cercetării ar trebui să asigure atât validitatea ei internă, cât şi pe cea externă.

Fiecare design impune anumite condiţii şi dacă acestea pot fi satisfăcute, există garanţia că inferenţele vor fi valide (Winer, 1962).

Dacă cercetarea este bine concepută, există premisele obţinerii unor răspunsuri corecte la întrebările puse; dacă ea este prost concepută, s-ar putea ca rezultatele obţinute să fie lipsite de valoare, iar eforturile depuse pentru realizarea ei să fie inutile. Un design bine conceput nu garantează validitatea rezultatelor, dar el contribuie la creşterea probabilităţii de a se ajunge la concluzii întemeiate. Dacă designul este inadecvat, nu se pot trage concluzii valide (Kerlinger, 1973).

Verificarea ipotezei de cercetare se face indirect, prin testarea *ipotezei statistice*. Ipoteza statistică este formulată în aşa fel încât prin respingerea ei să se susţină ipoteza alternativă care exprimă într-o formă operaţională ipoteza de cercetare. Ipoteza statistică se verifică pe baza evidenţei statistice, folosind datele obţinute în cadrul eşantionului. Decizia privind repingerea ipotezei statistice se face în termeni de probabilitate. Dacă se dovedeşte că există o probabilitate mică, sub un prag stabilit, ca ipoteza statistică să fie adevărată în cazul dat, atunci se ia decizia respingerii ipotezei statistice.

Verificarea ipotezei statistice se face în concordanţă cu criteriul falsificabilităţii sau al contrazicerii formulat de Karl Popper (1981); potrivit acestuia este mai uşor să se găsească criterii pentru demonstrarea falsităţii unei ipoteze decât a adevărului ei. Este mult mai dificil, uneori chiar imposibil, să se determine dacă o ipoteză este adevărată. Dispunem de criterii prin care se poate recunoaşte eroarea, falsitatea, iar scopul demersului ştiinţific trebuie să fie identificarea şi eliminarea erorii (Popper, 1981). Ipoteza este supusă testării empirice. Dacă rezultatul este negativ, se renunţă la ea. Dacă rezultatul este pozitiv, ipoteza nu este considerată confirmată, probată, ci numai provizoriu acceptată şi aceasta pentru că există un număr infinit de alte experimente posibile care ar putea să o infirme.

La testarea ipotezei statistice pot să apară două tipuri de erori: respingerea ei eronată atunci când ea este adevărată, ceea ce înseamnă falsa susţinere a relaţiei presupuse la începutul cercetării *(eroare de tip I)* şi nerespingerea ipotezei statistice atunci când aceasta este falsă, ceea ce înseamnă infirmarea incorectă a presupunerii iniţiale *(eroarea de tip II)*. În general se consideră că erorile de tip I sunt mai importante. În cazul unui studiu clinic astfel de erori ar putea duce la afirmarea eronată a eficacităţii tratamentului studiat. Modelele statistice folosite urmăresc în mod explicit controlarea probabilităţii acestui tip de erori. Scăderea riscului de apariţie a erorilor de tip I înseamnă însă creşterea probabilităţii erorilor de tip II, a probabilităţii de afirmare eronată a ineficacităţii tratamentului evaluat; aceasta echivalează cu scăderea *puterii* cercetării sau a probabilităţii de identificare corectă a unui efect

existent. Se poate ajunge astfel ca studiul să nu mai aibă valoarea dorită pentru testarea ipotezei de la care s-a plecat.

Uneori ne interesează să ştim nu numai dacă există o relaţie între fenomenele studiate, ci şi cât de importantă este aceasta. În acest caz se pune problema de a determina *mărimea efectului;* aceasta este o măsură a magnitudinii efectului unui tratament, a eficacităţii lui.

În funcţie de importanţa relativă acordată fiecărui tip de erori, la proiectarea studiului se poate pune accentul pe *analiza preciziei* sau pe *analiza puterii* cercetării. Prin analiza preciziei se urmăreşte reducerea probabilităţii erorilor de tip I, iar în cea a puterii, accentul se pune pe reducerea probabilităţii erorilor de tip II. Un design ideal al cercetării ar trebui să asigure posibilitatea de a se evidenţia relaţia presupusă (puterea statistică) şi să reducă riscul de a-i susţine existenţa în mod incorect (eroarea de tip I). Singura cale prin se pot atinge ambele deziderate este creşterea numărului de cazuri pe care se realizează cercetarea.

Fiecărui mod concret de desfăşurare a cercetării îi corespunde şi un anumit model de prelucrare statistică a rezultatelor, metodele fiind selectate în funcţie de ipotezele specifice şi de natura variabilelor.

Analiza rezultatelor obţinute presupune raportarea la datele altor cercetări, identificarea limitelor metodologice ale studiului şi examinarea tuturor interpretărilor plauzibile care decurg din aplicarea designului particular. Cu cât numărul interpretărilor alternative este mai redus şi cu cât argumentele folosite pentru respingerea lor sunt mai solide, cu atât interpretarea finală este mai plauzibilă.

Rezultatele obţinute trebuie să fie reproductibile. Validitatea lor trebuie să poată fi verificată. Ele sunt susceptibile de a fi infirmate prin cercetări ulterioare. După părerea lui Karl Popper (1981), o ipoteză este ştiinţifică, doar atunci când permite invalidarea ei. Infirmarea unei ipoteze deschide calea formulării altora, fapt ce asigură aprofundarea cunoaşterii domeniului.

Atitudinea critică faţă de propriile rezultate, dar şi faţă de cele ale altora este specifică demersului ştiinţific. Îi este proprie ştiinţei acea îmbinare între acceptarea evidenţei empirice şi interogaţia sceptică.

Analiza rezultatelor va putea sugera noi întrebări, va putea duce la formularea altor ipoteze, la schiţarea unor noi moduri de abordare a fenomenului. Interogaţia intervine şi în această fază a cercetării. Cum se explică diferenţa sau relaţia constatată? Care este mecanismul? Rezultatele ar fi putut să fie influenţate şi de alte variabile a căror influenţă a rămas necontrolată? Cum se explică eventualele diferenţe faţă de rezultatele altor studii? Ce aspecte au rămas fără răspuns sau au fost insuficient elucidate? Cum ar putea fi îmbunătăţit designul viitoarelor cercetări? Prin aceste noi şi noi întrebări spirala cercetării continuă.

Întrebarea este de fapt esenţa cercetării. Ea este cea care deschide căi. A cerceta înseamnă a-ţi pune întrebări pe tot parcursul studiului: la început pentru a formula obiectivele, apoi pentru a proiecta investigaţia astfel încât ea să poată oferi un răspuns adecvat la ipotezele formulate, ulterior pentru a verifica corectitudinea de-

mersului, iar spre final pentru a găsi explicaţii, pentru a desprinde semnificaţii sau pentru a deschide noi perspective. Aşa cum scria Grigore Moisil trăirea ştiinţei este formată din întrebări şi răspunsuri, din bănuieli şi îndoieli.

Pentru Jean Piaget orice „fapt" ştiinţific este: 1. un răspuns la o întrebare; 2. o constatare sau o lectură a experienţei; 3. o succesiune de interpretări, deja implicite în modul de a pune întrebarea şi explicite în modul de a înţelege acest răspuns dat de realitate la întrebarea pusă (Piaget, 1970).

În cadrul acestui capitol sunt prezentate câteva probleme metodologice ale cercetării psihiatriace: selecţia grupurilor de lucru, calităţile psihometrice ale instrumentelor de evaluare, *designul cercetării*, *unele tipuri de studii*, *metodele de prelucrare* a datelor.

SELECŢIA GRUPURILOR DE LUCRU. METODE DE EŞANTIONARE

În cadrul cercetării se verifică o ipoteză pe un grup restrâns de persoane, pe un eşantion din populaţia respectivă. Eşantionul trebuie să reproducă cât mai fidel caracteristicile populaţiei din care este extras pentru ca rezultatele obţinute în cadrul cercetării să poată fi generalizate. El trebuie să fie **reprezentativ** pentru populaţia din care provine. Reprezentativitatea este o calitate relativă, în sensul că un eşantion dat este mai mult sau mai puţin reprezentativ (Rotariu şi colab., 2000). Reprezentativitatea ar trebui să fie analizată în raport cu fiecare caracteristică populaţională cercetată. Gradul de reprezentativitate poate fi apreciat cantitativ pe baza erorii maxime de estimare a unei caracteristici – precizia estimării – şi a probabilităţii ca eroarea de estimare să nu depăşească o limită acceptată – nivelul de încredere – (Rotariu şi colab., 2000). Atunci când se consideră că un eşantion este „reprezentativ", se apreciază că eroarea de estimare a tuturor caracteristicilor cercetate este suficient de mică şi nivelul de încredere este suficient de mare pentru ca eşantionul să corespundă cerinţelor studiului (Rotariu şi colab., 2000).

Acordând şanse egale tuturor cazurilor dintr-o populaţie de a fi incluse în grupul pe care se realizează cercetarea, este de aşteptat ca eşantionul care se obţine să aibă caracteristici similare cu cele ale populaţiei. Dacă fiecare dintre indivizii dintr-o populaţie are şanse egale sau constante de a fi selectat pentru a face parte dintr-un eşantion şi dacă toate eşantioanele posibile au o şansă egală sau fixă şi determinabilă de a fi extrase din populaţia respectivă, atunci eşantionul respectiv este **aleator** (Winer, 1962). Kerlinger (1973) a făcut precizarea că eşantionarea aleatoare măreşte şansa de a se obţine un eşantion reprezentativ, dar nu oferă o garanţie în acest sens. Orice eşantion aleator de o anumită mărime are aceeaşi probabilitate de a fi selectat ca şi oricare alt eşantion de aceeaşi mărime; în aceste condiţii este posibil ca un eşantion particular să nu fie reprezentativ (Kerlinger, 1973).

Totuşi, atunci când se extrage aleator un eşantion se presupune că el va fi reprezentativ, că acele caracteristici relevante pentru cercetare vor fi prezente la nivelul eşantionului în aproximativ acelaşi mod în care sunt prezente în populaţie. Această presupunere se bazează pe faptul că aspectele caracteristice, tipice sunt mai frecvente, ceea ce înseamnă că ele au o probabilitate mai mare de a fi prezente în orice eşantion aleator (Stilson, 1966).

Un eşantion aleator are câteva proprietăţi importante din punct de vedere statistic. El reprezintă nedistorsionat populaţia şi permite o estimare nedistorsionată a parametrilor populaţionali. Prin extragerea aleatoare se exclud distorsiunile care ar putea să apară dacă selecţia ar fi influenţată de preferinţele cercetătorului sau de alţi factori care ar acţiona sistematic. Într-un eşantion aleator variabilitatea datelor este predictibilă şi acest fapt este foarte important pentru estimarea statistică. Estimarea parametrilor populaţionali pe baza statisticilor eşantionului presupune estimarea variabilităţii valorilor în cadrul eşantionului, ori această estimare este posibilă numai atunci când se cunoaşte probabilitatea de selecţie a persoanelor din populaţia parentală. În plus, într-un eşantion aleator probabilităţile sunt constante şi independente, ceea ce le face uşor de manipulat matematic (Kerlinger, 1973; Winer, 1962).

Eşantionarea presupune definirea populaţiei parentale şi stabilirea unei metode de extragere a subiecţilor din această populaţie. Criteriile de includere a subiecţilor în studiu precizează segmentul populaţional care va fi cercetat, iar criteriile de excludere elimină unele surse expectate de variabilitate care ar putea influenţa rezultatele. Cu cât criteriile de excludere sunt mai numeroase, cu atât lotul cercetat va fi mai omogen şi puterea statistică a studiului va fi mai mare. În schimb, posibilitatea de generalizare a rezultatelor se restrânge.

Pentru extragerea subiecţilor dintr-o populaţie parentală se pot utiliza mai multe proceduri. Se face distincţia între proceduri de eşantionare **probabiliste (aleatoare) şi neprobabiliste.**

Eşantionarea simplă aleatoare este cea mai uşor de aplicat. Din lista indivizilor care compun populaţia se extrag aleator reprezentanţi ai ei, folosind tabele cu numere la întâmplare sau programe de calculator care generează numere în mod aleator.

Eşantionarea sistematică presupune stabilirea unui pas de eşantionare, incluzându-se în eşantion tot al n-lea reprezentant al populaţiei. În acest caz este foarte important ca înşiruirea indivizilor să fie una aleatoare. Probabilitatea de selecţie este aceeaşi pentru toate persoanele. Mărimea eşantionului nu este fixă. O astfel de metodă de eşantionare este mai uşor de aplicat atunci când nu dispunem de la început de lista completa a persoanelor care compun populaţia-ţintă.

Metoda **eşantionării stratificate** este indicată atunci când populaţia parentală este eterogenă. Populaţia este împărţită în subgrupuri omogene în funcţie de unul sau mai multe criterii (vârstă, sex, nivel de instruire), procedându-se apoi la extrageri aleatoare simple din fiecare subgrup. Dacă în cadrul eşantionului se respectă raporturile de proporţionalitate dintre diferitele categorii populaţionale, se obţine un

eşantion stratificat proporţional. Proporţia subiecţilor extraşi dintr-un anumit strat poate fi mărită atunci când se doreşte ca el să fie suprareprezentat. O astfel de situaţie poate apărea atunci se urmăreşte comparaţia unor grupuri cu acelaşi număr de subiecţi proveniţi din straturi populaţionale cu mărimi diferite. La acelaşi volum al eşantionului, cel obţinut prin procedura stratificării are o reprezentativitate superioară sau cel puţin egală cu cel extras prin eşantioanare sistematică (Rotariu şi colab., 2000).

Atunci când populaţia statistică este divizată în grupări „naturale" se aplică **metoda grupărilor** *(clustering sampling)*. Populaţia este divizată succesiv în entităţi, grupări din ce în ce mai mici. Se procedează la alegeri probabiliste succesive; se începe cu grupările cu rangul cel mai înalt şi se continuă în acelaşi mod la fiecare dintre palierele următoare. Se obţine astfel o structură arborescentă care poate merge până la elementele de bază ale populaţiei. Metoda se mai numeşte şi multistadială pentru că eşantionul se derivă treptat, în mai multe etape. Metoda este frecvent folosită în studiile epidemiologice pentru împărţirea succesivă a teritoriului în zone geografice din ce în ce mai restrânse. La volum egal, eşantionul multistadial este mai puţin reprezentativ decât cel obţinut prin eşantionarea stratificată (Rotariu şi colab., 2000). Această procedură se poate combina cu cea de stratificare, grupurile de la un anumit nivel fiind împărţite în straturi şi alegându-se reprezentanţi din fiecare strat.

Uneori procedura de eşantionare include mai multe metode diferite. Este cazul procedurii folosite în studiile epidemiologice americane. În anii '80 ai secolului trecut, *Epidemiological Catchment Area Survey* a oferit primele date privind prevalenţa tulburărilor mintale în SUA, folosind criteriile DSM III (Regier şi colab.,1984). După o decadă, *National Comorbidity Survey* a reprezentat primul studiu în care s-a estimat prevalenţa tulburarilor mintale pe un eşantion american reprezentativ. S-au extras eşantioane aleatoare din două populaţii parentale: cea a persoanelor rezidente în comunitate şi cea a persoanelor instituţionalizate. Un prim criteriu de stratificare a fost zona geografică (cinci zone mari împărţite apoi în subzone) şi un al doilea criteriu, reşedinţa (în familie sau în comunitate). Pentru alegerea familiilor din populaţia comunitară s-au folosit evidenţele serviciilor publice în vederea selectării sistematice a adreselor. O altă procedură aleatoare a fost aplicată pentru selecţia indivizilor dintr-o familie cu acelaşi domiciliu: s-a listat componenţa familiei şi apoi s-a realizat o selecţie aleatoare a subiecţilor. Prin folosirea acestor metode combinate de selecţie s-a putut determina probabilitatea de selecţie pentru fiecare individ. Ulterior, pe parcursul analizei, s-au derivat ponderi de eşantionare şi aceste ponderi au fost atribuite invers proporţional cu probabilitatea de selecţie. Pentru populaţia instituţionalizată s-a procedat la o nouă stratificare în funcţie de tipul de instituţii: penitenciare, spitale psihiatrice, cămine-spital. În cadrul fiecărei categorii s-a procedat la selecţia aleatoare a instituţiilor şi apoi la selecţia sistematică a subiecţilor din instituţiile reţinute. Prin investigarea loturilor astfel definite s-a evaluat frecvenţa tulburărilor psihice în comunităţi, în grupuri instituţionalizate şi în populaţia generală.

Folosirea unor proceduri de eşantionarea neprobabilistă nu este recomandată. În unele situaţii o astfel de procedură poate să fie singura disponibilă, mai ales atunci când este vorba de fenomene cu o probabilitate mică de apariţie. În cazul în care se apelează la o astfel de procedură este necesar ca rezultatele obţinute să fie verificate ulterior pe alte eşantioane. Kerlinger (1973) a prezentat câteva tipuri de eşantionări neprobabiliste:

– **eşantionarea proporţională:** plecând de la cunoaşterea distribuţiei principalelor caracteristici ale populaţiei – vârstă, sex, nivel de instruire, tip de localitate de reşedinţă – se urmăreşte reproducerea la nivelul eşantionului a proporţiilor corespunzătoare din populaţie. Metoda este folosită pentru a se selecta subiecţi tipici pentru populaţia respectivă;

– **eşantionarea ţintită:** cercetătorul însuşi sau un grup de experţi definesc grupurile tipice pentru o populaţie, grupuri pe care urmează să se desfăşoare cercetarea. Alegerea grupurilor se bazează în acest caz pe experienţa cercetătorilor;

– **eşantionarea accidentală** presupune includerea în studiu a grupurilor disponibile, aşa cum există ele în mediul profesional, şcolar, universitar. Deşi este metoda cu cele mai multe limite, ea este destul de des folosită. Înainte de a se apela la o astfel de metodă trebuie să se ţină cont de faptul că eforturile depuse pentru investigarea subiecţilor şi pentru prelucrarea datelor se pot dovedi inutile, atâta vreme cât nu se ştie ce încredere se poate acorda concluziilor derivate.

După ce s-a definit eşantionul pe care se va desfăşura cercetarea, se pune problema repartizării subiecţilor în **grupul experimental** şi în cel **de control.** Pentru ca aceste grupuri să fie comparabile este necesar ca repartizarea subiecţilor în fiecare dintre ele să se facă aleator. În acest mod fiecare subiect va avea o şansă egală de a fi inclus într-unul dintre grupuri şi de a i se aplica unul dintre tratamente. O asemenea procedură de randomizare permite controlarea influenţei unor factori nedoriţi asupra variabilei dependente, fapt ce contribuie la asigurarea validităţii interne a studiului. În urma randomizării, evaluările realizate în grupuri diferite vor fi independente şi vor avea distribuţii similare, condiţie necesara pentru aplicarea multor metode parametrice de prelucrare statistică a datelor.

În studiile clinice realizate în urmă cu mai mult timp subiecţii selecţionaţi erau repartizaţi în grupul experimental sau în cel de control în funcţie de momentul includerii în lot, de data naşterii, de iniţialele numelui. Asemenea criterii au fost ulterior abandonate, fiind considerate prea „transparente", uşor de descifrat, lăsând loc intervenţiei unor factori subiectivi în aprecierea efectelor tratamentelor. Organismele de omologare a medicamentelor au impus aplicarea unor **metode de repartizare aleatoare a subiecţilor în grupurile de lucru** care să reducă posibilitatea de predicţie a apartenenţei unui subiect dat la un grup sau altul, în scopul creşterii obiectivităţii evaluării rezultatelor. Chow şi Liu (1998) au menţionat câteva dintre acestea:

– **metoda randomizării simple** impune cele mai puţine restricţii procedurii de alocare a subiecţilor; se ţine seama numai de numărul de cazuri care trebuie selectate pentru a se atinge puterea dorită a studiului şi de proporţia de alocare a lor în diferite subgrupuri;

– **metoda randomizării complete:** probabilitatea de repartizare a unui subiect în grupul experimental sau în cel de control trebuie să fie de 50% şi alocarea trebuie să fie aleatoare pentru fiecare individ în parte. Dezavantajul acestei metode este că prin aplicarea ei se poate ajunge la repartizări inegale în cele două grupuri de lucru, în special atunci când eşantioanele au un volum mic;

– **metoda alocării întâmplătoare** asigură în orice moment un număr egal de subiecţi în diferite subgrupuri. Ea se bazează pe principiul extragerii bilei din urnă, fără reîntoarcerea ei. Se extrag aleator 50% dintre subiecţi şi aceştia sunt repartizaţi în unul dintre grupuri, restul fiind incluşi în celălalt grup;

– **metoda randomizării prin permutarea în cadrul blocurilor** asigură similaritatea diferitelor subloturi pe variabilele care ar putea influenţa rezultatele. Caracteristici variate ale subiecţilor – vârstă, sex, istoricul bolii, severitate etc. – pot influenţa răspunsul terapeutic. Pentru a se putea face o apreciere corectă a efectului variabilei independente este necesar să se controleze acţiunea unor astfel de variabile (covariaţi) care pot să influenţeze rezultatele. Una dintre căile prin care se poate realiza acest lucru este asigurarea unui profil similar al celor două grupuri -experimental şi de control – pe aceşti covariaţi. Eşantionul global este împărţit în mai multe blocuri sau straturi şi apoi se procedează la repartizarea aleatoare a subiecţilor din cadrul fiecărui bloc în grupurile de lucru. Se reduce astfel variabilitatea în cadrul aceluiaşi strat şi se măreşte variabilitatea între straturi diferite. Metoda are avantajul că permite menţinerea similarităţii structurii grupurilor pe tot parcursul procesului de definire a grupurilor. Este posibil ca selecţia subiecţilor să se realizeze de-a lungul unei perioade mai lungi de timp în decursul căreia unele caracteristici demografice sau clinice pot să se modifice; ca urmare pot să apară dezechilibre pe anumiţi covariaţi. Metoda repartizării aleatoare în cadrul blocurilor controlează şi impune menţinerea unui echilibru. Un caz-limită de repartizare aleatoare stratificată este împerecherea subiecţilor (egalizarea grupurilor) în funcţie de anumiţi covariaţi care ar putea să influenţeze rezultatele. Cu cât numărul de covariaţi în funcţie de care se face împerecherea este mai mare, cu atât formarea grupurilor devine mai dificilă. Prin împerecherea subiecţilor din grupurile de lucru se elimină o importantă sursă de eroare în apreciarea efectelor tratamentului aplicat.

Riscul de apariţie a unor diferenţe majore între grupurile de lucru pe covariaţi scade pe măsura creşterii volumului eşantionului;

– **metoda randomizării adaptative** asigură modificarea probabilităţii de repartizare a subiecţilor în grupul experimental şi în cel de control în funcţie de structura deja obţinută prin repartizările anterioare. La un moment dat, modul de repartizare a subiecţilor va fi influenţat de: 1 - raportul dintre pacienţii deja alocaţi în diferite grupuri; 2 - echilibrul dintre grupuri pe covariaţii avuţi în vedere. Se analizează constant raporturile dintre grupuri pe covariaţii importanţi şi se urmăreşte ca prin alocările ulterioare să se minimizeze eventualele diferenţele constatate; 3 - tipul de răspuns terapeutic observat la pacienţii deja incluşi sau rata de răspuns sau de nonrăspuns terapeutic.

După cum observau Chow şi Liu (1998), o asemenea metodă elimină unele dintre problemele de ordin etic, crescând probabilitatea de repartizare a subiecţilor în grupul în care s-a observat deja o rată mai ridicată a răspunsului terapeutic.

Metoda se poate aplica numai atunci când: a) există o singură ipoteză şi un singur tip de evaluare a rezultatului; b) estimarea efectelor se poate face după un interval de timp destul de mic; c) eşantionul este suficient de mare şi structura lui nu se modifică semnificativ în timp; d) există resursele necesare pentru o prelucrare preliminară, secvenţială a rezultatelor. Diferitele metode de repartizare adaptativă sunt descrise de Chow şi Liu (1998). Analiza statistică necesară pentru prelucrarea datelor obţinute prin astfel de metode de repartizare este complexă.

Mărimea eşantionului. Stabilirea volumului eşantionului se face în funcţie de două tipuri de cerinţe: experimentale şi economice. Din punct de vedere experimental, există mai multe argumente în favoarea creşterii numărului de cazuri. Statisticile calculate pe eşantioane mari reprezintă estimări mai precise ale parametrilor populaţionali. Eroarea standard a acestor statistici scade proporţional cu creşterea rădăcinii pătrate a numărului de cazuri. În funcţie de mărimea eşantionului creşte şi probabilitatea de a se pune în evidenţă efectul terapeutic, ceea ce înseamnă o putere statistică mai bună a cercetării. Singura metodă prin care se poate reduce concomitent probabilitatea erorilor de tip I (respingerea eronată a ipotezei nule) şi cea a erorilor de tip II (acceptarea eronată a ipotezei nule) este creşterea numărului de cazuri. Într-un eşantion de volum mare metoda de eşantionare folosită nu mai este aşa de importantă pentru că probabilitatea distorsiunilor se reduce ca efect al contrabalansarii tendinţelor de sens contrar.

Din punct de vedere economic, reducerea numărului de cazuri este o modalitate de diminuare a costurilor cercetării.

Atunci când primează cerinţele de ordin experimental, determinarea numărului de cazuri se face astfel încât probabilitatea de eroare la verificarea ipotezei să nu depăşească o valoare considerată acceptabilă. În funcţie de importanţa relativă acordată fiecărui tip de eroare se face distincţie între:

– *analiza preciziei,* în cadrul căreia accentul se pune pe reducerea erorilor de tip I. Se urmăreşte în acest caz satisfacerea unui anumit criteriu de precizie, corespunzător nivelului de încredere acceptat. Nivelul de încredere este egal cu 1- α, unde α desemnează nivelul de semnificaţie propus. Valoarea maximă tolerabilă a erorilor de tip I este fixată prin nivelul de semnificaţie. Accentul pus pe precizie diminuează însă probabilitatea punerii în evidenţă a efectului urmărit;

– *analiza puterii statistice,* în cadrul căreia accentul se pune pe reducerea probabilităţii erorilor de tip II. Se selectează de această dată un risc acceptabil pentru erorile de tip II, plecând de la o anumită probabilitate fixă a erorilor de tip I (Chow şi Liu,1998).

În general, se consideră că este mai important să se reducă probabilitatea erorilor de tip I. În analiza preciziei se fixează pragul de semnificaţie la un nivel considerat acceptabil (de obicei α este egal cu 0,05) şi se stabileşte numărul de

cazuri care asigură reducerea probabilităţii erorilor de tip II până la nivelul dorit. Procedura defineşte precizia acceptabilă şi stabileşte volumul eşantionului care poate să asigure puterea cerută. Determinarea mărimii eşantionului prin analiza preciziei se aplică în studiile în care se urmăreşte estimarea unui parametru populaţional pe baza valorii statisticii calculate în cadrul eşantionului. Se fixează eroarea maximă admisibilă a estimării parametrului populaţional (de obicei în termeni procentuali din valoarea abaterii standard) şi nivelul de încredere, 1- α, necesar pentru a exista siguranţa că eroarea de estimare este mai mică decât valoarea maximă admisibilă (Chow şi Liu, 1998).

Pentru determinarea mărimii eşantionului în funcţie de criteriul puterii statistice este necesar să se specifice:

– puterea dorită sau probabilitatea detectării unei diferenţe atunci când ea există într-adevăr; în studiile clinice se cere de obicei o putere de 80-90%;

– nivelul de semnificaţie dorit sau probabilitatea acceptată pentru respingerea eronată a ipotezei nule (eroarea de tip I). Se optează de obicei pentru egal cu 0,05;

– valoarea diferenţei cu semnificaţie clinică care se doreşte a fi detectată. Cu cât valoarea acestei diferenţe este mai mică, cu atât numărul de cazuri necesar pentru a o pune în evidenţă trebuie să fie mai mare;

– valoarea abaterii standard pe variabila criteriu folosită pentru analiza diferenţelor dintre grupuri Chow şi Liu (1998).

Metodele de determinare a mărimii eşantionului pe baza puterii statistice variază în funcţie de modelul experimental şi de testul statistic folosit. Chow şi Liu (1998) au prezentat formulele pentru calcularea mărimii eşantionului prin analiza puterii în diferite tipuri de situaţii experimentale.

CALITĂŢILE PSIHOMETRICE ALE INSTRUMENTELOR DE EVALUARE

Scalele de evaluare sunt frecvent folosite în psihiatrie pentru aprecierea severităţii simptomelor, a răspunsului terapeutic, a efectelor adverse, a evoluţiei etc.

Instrumentele de evaluare folosite în cursul cercetării trebuie să prezinte acele calităţi psihometrice care să asigure reducerea erorilor de măsurare. Helmstadter (1964) a distins patru categorii de **erori de măsurare**:

– **erori constante,** legate de validitatea instrumentului, de gradul în care el măsoară într-adevăr caracteristica pentru a cărei evaluare a fost conceput. Volumul acestor erori se menţine constant de la o aplicare la alta a instrumentului;

– **erori variabile** care depind de fidelitatea instrumentului; volumul acestor erori variază de la o aplicare la alta a instrumentului pe acelaşi grup de subiecţi;

– **erori personale,** introduse de evaluatorul fenomenului; cu cât evaluarea făcută de către acesta este mai obiectivă, cu atât volumul acestor erori este mai mic. Pentru că volumul acestor erori variază de la un evaluator la altul şi, în cazul aceluiaşi evaluator, de la un moment la altul şi de la un pacient la altul, ele pot fi considerate ca o categorie specială de erori variabile; de aceea ele sunt analizate împreună cu alţi factori care influenţează fidelitatea intrumentului. Acordul dintre evaluatori reprezintă principala modalitate de estimare a fidelităţii unei scale de heteroevaluare;

– **erori de interpretare** ale scorurilor derivate. De multe ori scalele de evaluare psihopatologică sunt scale de măsurare ordinale, fără un zero absolut şi fără intervale egale de-a lungul întregii scale. Scorurile obţinute prin aplicarea unor astfel de scale sunt măsuri relative, fără semnificaţie directă; ele capătă semnificaţie numai prin raportarea lor la valorile unui grup de referinţă. Erorile de interpretare pot apărea atunci când nu există criterii precise pentru interpretarea rezultatelor sau valori normative.

Pentru a reduce probabilitatea erorilor de măsurare este necesar ca instrumentul de evaluare să fie fidel, valid, sensibil şi să dispună de criterii clare de interpretare a rezultatelor.

Fidelitatea

Termenul de fidelitate desemnează mai multe aspecte: stabilitate, repetabilitate, echivalenţă, acurateţe, corectitudine, omogenitate, predictibilitate, reproductibilitate. Kerlinger (1973) a menţionat trei moduri principale de definire a fidelităţii unui instrument: stabilitatea scorurilor de-a lungul unor aplicări succesive ale instrumentului pe acelaşi grup de subiecţi, acurateţea evaluării caracteristicii şi absenţa erorilor de măsurare. Dunn (2000) considera că fidelitatea se referă la concordanţa măsurătorilor repetate, repetarea putând să însemne interviuri succesive luate de acelaşi clinician, evaluări separate ale aceluiaşi interviu de către evaluatori diferiţi, forme paralele ale aceleiaşi scale sau administrarea repetată a chestionarului sau a scalei.

Orice scor obţinut prin aplicarea unui instrument de evaluare are două componente: valoarea reală şi eroarea de măsurare. Valoarea reală este cea care s-ar obţine în eventualitatea în care instrumentul ar fi perfect şi toate condiţiile ar fi ideale. Ea ar fi valoarea medie care s-ar înregistra după un mare număr de aplicări succesive ale instrumentului pe acelaşi grup de persoane. Măsurarea realizată la un moment dat aproximează valoarea reală. Se vorbeşte de precizie, corectitutudine, acurateţe a evaluării atunci când valorea determinată pe un eşantion se apropie de valoarea reală.

Termenul de eroare semnifică abaterea măsurii de la valoarea reală a caracteristicii care face obiectul evaluării. Cu cât eroarea de măsurare este mai mică, cu

atât instrumentul este mai fidel. Eroarea de măsurare poate fi legată de instrument, de evaluator sau de subiectul evaluat, de condiţiile în care se face evaluarea. Se face distincţia între erori sistematice şi erori aleatorii. Ca urmare a erorilor sistematice măsura se abate constant de la valoarea reală, caracteristica măsurată fiind supra-evaluată sau subevaluată. Distorsiunea este o astfel de eroare sistematică determinată de o apreciere subiectivă, de o preferinţă sau de o înclinaţie personală care influenţează modul în care se realizează evaluarea (Meinert, 1986). Atunci când intervin erori aleatoare, scorurile fluctuează de la o determinare la alta; pe măsura creşterii numărului de determinări; astfel de erori tind să se compenseze şi media lor tinde către zero. Erorile aleatoare nu corelează cu scorurile adevărate. Ele sunt determinate de fluctuaţiile momentane ale condiţiilor, ale modului de evaluare sau ale caracteristicii măsurate.

Varianţa totală a scorurilor obţinute prin evaluarea unui grup de persoane are două componente: varianţa scorurilor reale şi varianţa erorilor de măsurare. Dacă aceste două componente sunt indepedente, atunci varianţa totală este rezultatul însumării varianţei valorilor reale şi a varianţei erorilor. Coeficientul de fidelitate – r – este definit drept proporţia din varianţa totală a măsurătorilor care este explicată de varianţa scorurilor reale sau ca proporţia din varianţa totală care nu ţine de eroarea de măsurare: $r = \frac{V_r}{V_t}$ sau $r = 1 - \frac{V_e}{V_t} = \frac{V_t - V_e}{V_t}$, unde V_r este varianţa reală, V_t varianţa totală şi V_e este varianţa erorii. Valoarea acestui raport se apropie de 0 atunci când creşte varianţa erorilor şi de 1 atunci când scade varianţa erorilor.

Folosind terminologia analizei de varianţă coeficientul de fidelitatea este:

r = (MP între persoane – MP intra-persoană) / MP dintre persoane = 1 – (MP intra-persoană / MP dintre persoane), unde *MP între persoane* este media pătratelor deviaţiilor faţă de media tuturor măsurătorilor, iar *MP intra-persoană* este media pătratelor deviaţiilor măsurătorilor persoanei *i* faţă de media persoanei *i.*

Pătratul coeficientului de fidelitate poate fi interpretat ca un coeficient de determinare, indicând proporţia din varianţa totală care este explicată de varianţa reală a scorurilor.

Coeficientul de fidelitate nu are o valoare fixă pentru un instrument dat. Valoarea lui depinde de caracteristicile grupului pe care s-a făcut estimarea. Într-un grup omogen, cu o variabilitate scăzută a valorilor, valoarea coeficientului de fidelitate va fi relativ mai mică (Dunn, 2000).

În cazul scalelor de heteroevaluare se poate presupune că evaluarea unei caracteristici date depinde nu numai de valoarea reală şi de eroarea de măsurare, ci şi de distorsiunea introdusă de clinicianul (C) care face evaluarea. Această distorsiune poate să fie constantă de la o evaluare la alta realizată de acelaşi evaluator, dar poate să varieze aleator de la un evaluator la altul. Dacă cele trei componente ale varianţei totale sunt independente statistic, atunci varianţa totală este rezultatul însumării varianţei valorilor reale, varianţei introduse de clinician şi varianţei erorilor: $V_t = V_r + V_e + V_c$. În acest caz coeficientul de fidelitate va depinde de modul în care se

realizează estimarea. Dacă fiecare subiect este evaluat de un clinician ales aleator, atunci coeficientul de fidelitate va fi $r = \frac{V_r}{V_t} = \frac{V_r}{V_r + V_c + V_e}$. Dacă un singur clinician evaluează toţi subiecţii, nu va mai exista varianţa legată de clinician şi coeficientul de fidelitatea se va calcula prin formula simplă în care $V_t = V_r + V_e$. Această ultimă valoare a coeficientului va fi mai mare decât cea calculată în cazul existenţei mai multor evaluatori aleşi aleator (Dunn, 2000).

În practică varianţa scorurilor reale nu poate fi evaluată independent de varianţa erorilor; de aceea formulele menţionate nu pot fi folosite pentru calcularea fidelităţii unui instrument. Pentru estimarea fidelităţii în situaţii concrete se folosesc mai multe metode prin care se evaluează:

1. relaţia dintre scorurilor obţinute la două aplicări succesive ale instrumentului pe acelaşi grup de subiecţi (**corelaţia test-retest**);

2. relaţia dintre scorurile derivate prin aplicarea formelor paralele ale aceluiaşi instrument (**coeficientul de echivalenţă**);

3. relaţia dintre scorurile corepunzătoare celor două jumătăţi ale scalei (**coeficientul de omogenitate**);

4. **consistenţa internă**;

5. **acordul dintre evaluatori** diferiţi.

Primele patru proceduri se aplică atât în cazul scalelor de autoevaluare, cât şi celor de heteroevaluare.

Fiecare dintre aceste metode defineşte termenul de eroare în moduri diferite: fluctuaţia scorurilor de la o aplicare la alta în cazul fidelităţii test-retest, fluctuaţia scorurilor de la o formă la alta şi de la un moment la altul în cazul formelor paralele, neconcordanţa dintre scorurile pe diferiţi itemi ai scalei, atunci când se măsoară consistenţa internă, şi dezacordul dintre evaluatori diferiţi pentru scalele de heteroevaluare.

Corelaţia test - retest sau coeficientul de stabilitate. Intrumentul este fidel dacă scorurile rămân stabile atunci când el este aplicat în mod repetat aceloraşi subiecţi, în momente de timp diferite, între aceste momente neintervenind nicio schimbare majoră în starea pacientului; un anumit individ îşi păstrează acelaşi rang în grupul de subiecţi la fiecare dintre evaluările succesive. Fidelitatea se evaluează în acest caz prin calcularea coeficientul de corelaţie dintre scorurile obţinute la aplicările succesive. Coeficientul este cu atât mai mare cu cât fluctuaţiile aleatorii ale scorurilor de la o evaluare la alta sunt mai mici.

Estimarea fidelităţii prin corelaţia test-retest se poate folosi numai în cazul evaluării unor caracteristici considerate a fi stabile de-a lungul perioadei de timp scurse între cele două aplicări ale probei (trăsături de personalitate, funcţionare cognitivă, variabile anamnestice). Pentru scalele simptomatologice metoda este mai puţin potrivită pentru că prin aplicarea unor astfel de intrumente se urmăreşte tocmai evaluarea variaţiei în timp a severităţii, variaţie care poate fi destul de amplă, chiar pe parcursul unor intervale relativ scurte de timp. Pentru evaluarea stabilităţii test-retest

a Scalei pentru evaluarea anxietăţii şi depresiei la pacienţii spitalizaţi (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) (Zigmond şi Snaith, 1983), autorii au folosit un grup de control format din normali selectaţi aleator. Acestora li s-a aplicat scala de două ori, la un interval de 20 de zile. Coeficientul de corelaţie intraclasă pentru scorul total a fost 0,944, pentru subscala de anxietate a fost 0,899, iar pentru subscala de depresie a fost 0,837 (Michopoulos şi colab., 2008).

În cazul unor variabile categoriale, pentru estimarea fidelităţii se foloseşte frecvent coeficientul kappa, o statistică prin care se apreciază acordul dintre cele două evaluări succesive, introducând o corecţie în funcţie de acordul obţinut din pură întâmplare (Basu şi Basu, 1995). În cazul unui acord perfect coeficientul ia valoarea 1, iar atunci când acordul apare din pură întâmplare, coeficientul este egal cu zero. Se consideră că valorile mai mari de 0,75 indică un acord foarte bun, valorile cuprinse între 0,60 şi 0,74 un acord bun, cele între 0,40 şi 0,59 un acord moderat, iar cele mai mici de 0,40 un acord slab. Mannuzza şi colab. (1989) au estimat fidelitatea test- retest a Inventarului pentru tulburări afective şi schizofrenie (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* – SADS -), secţiunea pentru anxietatea pe parcursul vieţii (*Lifetime Anxiety Version*) (Mannuza şi colab.,1986), evaluând în mod repetat prezenţa unor tulburări sau simptome anxioase în antecedentele unui grup de bolnavi incluşi într-un program de cercetare. Evaluările succesive s-au realizat la un interval de maximum 2 luni. Pentru majoritatea tipurilor de tulburări anxioase, cu excepţia fobiei simple, valorile coeficientului kappa au indicat o fidelitate bună până la foarte bună. S-a constatat că jumătate din totalul dezacordurilor au apărut ca urmare a variaţiei relatărilor subiectului (informaţii diferite privind intensitatea, frecvenţa şi intensitatea simptomelor), o pătrime au fost determinate de erori ale evaluatorilor (interpretarea greşită a simptomelor, clarificarea insuficientă, neobţinerea detaliilor relevante), iar restul s-au legat de ambiguitatea criteriilor. În cazul evaluării prezenţei simptomelor anxioase izolate în antecedente, fidelitatea măsurătorilor a fost în general bună pentru majoritatea tipurilor de simptome investigate; şi de această dată o sursă importantă a dezacordurilor a fost variaţia informaţiilor raportate de către pacient (Fyer şi colab., 1989).

Atunci când variabilele sunt cantitative, se foloseşte destul de des coeficientul Pearson pentru calcularea corelaţiei dintre scorurile obţinute la aplicările succesive. Müller şi Bütner (1994) au subliniat faptul că acest coeficient măsoară numai gradul de asociere dintre cele două evaluări, dar nu oferă informaţii privind acordul lor. Un acord bun se obţine numai atunci când scorurile-pereche de la cele două determinări sunt aproximativ egale. Se poate obţine un coeficient de corelaţie Pearson apropiat de valoarea 1 şi atunci când scorurile la a doua măsurare sunt aproape duble faţă de cele de la prima evaluare. Müller şi Bütner (1994) considerau că ar trebui folosit coeficientul de corelaţie intraclasă pentru estimarea acordului dintre evaluările test-retest. Metoda de calcul a coeficientului de corelaţie intraclasă bazată pe analiza de varianţă cu două baze de clasificare (evaluările şi subiecţii) permite diferenţierea erorilor sistematice de cele aleatorii. Se estimează eroarea sistematică şi măsura acordului este ajustată în raport cu acest tip de eroare.

Durata intervalului dintre evaluările succesive, variaţiile momentane ale condiţiilor de mediu şi ale stării subiectului pot influenţa valoarea coeficientului de fidelitate. Factorii care măresc concordanţa dintre evaluările succesive (reamintirea răspunsului anterior, exerciţiul) sau care o diminuează (prezentarea unor informaţii diferite) pot să contribuie la supraestimarea sau, respectiv, la subestimarea fidelităţii instrumentului. În cazul Scalei de evaluare pentru demenţa Alzheimer (Rosen şi colab., 1984), efectul exerciţiului a fost examinat prin calcularea coeficientului Wilcoxon dintre rangurile perechilor de scoruri obţinute la evaluările succesive realizate la un interval de 1-2 luni. Un efect semnificativ al exerciţiului a fost pus în evidenţă numai în grupul de control (fără patologie neurodegenerativă).

Corelaţia dintre formele paralele sau coeficientul de echivalenţă. Fidelitatea înseamnă în acest caz echivalenţa şi stabilitatea scorurilor obţinute prin aplicarea unor forme paralele ale aceluiaşi instrument pe acelaşi grup de subiecţi. Formele paralele măsoară aceeaşi caracteristică prin itemi diferiţi. Două forme sunt paralele dacă şi numai dacă ele reprezintă acelaşi tip de eşantionări din acelaşi univers (Helmstadter, 1964). În termeni de varianţă, două forme sunt paralele dacă valorile reale sunt identice pentru ambele instrumente şi dacă eroarea de măsurare pentru ambele instrumente are aceeaşi varianţă (Dunn, 2000). Prin aplicarea unor forme paralele este de aşteptat să se obţină scoruri similare pe acelaşi grup de persoane. Fluctuaţiile scorurilor de la o formă la alta şi de la un moment la altul sunt considerate erori.

Corelaţia dintre cele două jumătăţi ale probei sau coeficientul de omogenitate. Fidelitatea înseamnă în acest caz echivalenţa scorurilor. Se calculează corelaţia dintre cele două jumătăţi, itemii putând să fie împerecheaţi în funcţie de conţinutul lor, de puterea de discriminare, de gradul de dificultate, de ordinea lor (din prima sau a doua jumătate, cu număr par sau impar). Cu cât numărul de itemi este mai mare, cu atât valoarea coeficientului de fidelitate creşte; de aceea, în cazul estimării fidelităţii pe jumătate din numărul de itemi ai scalei, se introduce corecţia Spearman-Brown pentru a se putea estima coeficientul de fidelitate pentre întreaga scală.

Caroll şi colab.(1981) au folosit această metodă pentru evaluarea fidelităţii scalei pe care au elaborat-o pentru autoevaluarea depresiei. Pe un ansamblu de 3 725 de evaluări s-au calculat: corelaţia dintre itemii cu număr par şi impar (0,87), corelaţiile dintre scorul global şi subscorul pentru itemii din prima jumătate (0,97) şi cei din a doua jumătate (0,96), corelaţia dintre scorul total şi răspunsurile la itemii referitori la trăiri afectiv-negative (0,87) şi la cei privind trăiri afectiv-pozitive (0,98).

Consistenţa internă se referă la concordanţa scorurilor pe diferiţi itemi ai scalei. Dacă intercorelaţiile dintre itemi sunt mari, dacă ei covariază, se poate spune că itemii măsoară acelaşi aspect şi că instrumentul este omogen. În mod evident, o astfel de metodă de estimare a fidelităţii se aplică numai în cazul scalelor unidimensionale, în cadrul cărora toţi itemii evaluează acelaşi aspect psihopatologic.

Pentru aprecierea consistenţei se folosesc diferiţi coeficienţi care măsoară intercorelaţiile dintre itemii instrumentului sau corelaţia dintre fiecare item şi scorul total. Coeficientul de corelaţie Pearson este frecvent folosit pentru evaluarea relaţiilor dintre fiecare item şi scorul total. Pentru estimarea consistenţei interne prin relaţia item-probă se utilizează şi coeficientul Kuder-Richardson (Fergusson, 1981). Valoarea acestuia creşte în funcţie de covarianţa medie a itemilor şi de numărul de itemi. Coeficientul ia valori cuprinse între 0 (răspunsuri date la întâmplare la itemii scalei) şi 1 (corelaţie perfectă între itemi). Pentru evaluarea intercorelaţiilor dintre itemii unei scale este frecvent folosit coeficientul al lui Cronbach (Cronbach, 195l). Valoarea lui maximă este 1 şi ea indică omogenitatea perfectă.

Consistenţa internă a Scalei de depresie geriatrică (Yesavage şi Brink, 1983) a fost estimată prin calcularea: *1)* corelaţiei mediane dintre fiecare item al scalei şi scorul total corectat (scorul total minus scorul pentru itemul particular cu care se analizează relaţia) (r = 0,56), *2)* intercorelaţiei medii dintre itemii scalei (r = 0,36), *3)* coeficientului al lui Cronbach) (r = 0,94), *4)* corelaţiei dintre cele două jumătăţi ale scalei cu corecţia Spearman-Brown (r = 0,94).

Termenul de consistenţă semnifică acordul dintre două evaluări cantitative, în condiţiile în care nu există siguranţa că una dintre ele este cea „corectă"; nu se cunoaşte starea reală şi nu se poate stabili care este „măsura de aur" (Feinstein,1985). El este folosit pentru a desemna atât concordanţa intraevaluator (scorarea concordantă de-a lungul itemilor unei scale unidimensionale), cât şi la concordanţa interevaluatori (acordul dintre scorurile celor care observă sau intervievează acelaşi grup de subiecţi). În primul caz se vorbeşte de consistenţă internă, iar în cel de al doilea, de acordul dintre evaluatori.

Acordul dintre evaluatori. În cazul scalelor de heteroevaluare fidelitatea se măsoară prin corelaţia dintre evaluările diferiţilor clinicieni care examinează aceiaşi subiecţi.

Se folosesc statistici diferite pentru estimarea acordului dintre evaluatori. Atunci când pe baza evaluării clinice se realizează o clasificare a pacienţilor, situaţie specifică scalelor folosite în scop diagnostic, statistica cea mai des folosită pentru estimarea fidelităţii este coeficientul kappa. Coeficientul măsoară acordul dintre evaluatori în privinţa prezenţei sau absenţei unei trăsături sau a unei tulburări, introducând o corecţie în funcţie acordul obţinut din pură întâmplare. În cazul cel mai simplu, cu doi evaluatori şi cu două categorii, se calculează coeficientul kappa propus de Cohen (1960), $k = (p_0 - p_c)/(1 - p_c)$, p_0 reprezentând proporţia observată de acord, iar acordul expectat din pură întâmplare. Dacă evaluatorul 1 încadrează pacientul într-o categorie cu probabilitatea p_1 şi evaluatorul 2 face acelaşi lucru cu probabilitatea p_2, acordul întâmplător va avea probabilitatea $p_c = p_1p_2 + (1 - p_1)(1 - p_2)$; primul termen semnifică acordul întâmplător asupra apartenenţei cazului la categoria respectivă (diagnosticul pozitiv), iar cel de al doilea termen reprezintă acordul întâmplător asupra neapartenenţei cazului la categoria respectivă (diagnosticul negativ). Atunci când este vorba de mai mult de doi evaluatori sau/şi de mai mult de două

categorii se calculează coeficientul kappa intraclasă (Basu şi Basu, 1995). Potrivit observaţiilor lui Fleiss şi Cohen (1973) coeficientul kappa este asimptotic echivalent cu coeficientul de corelaţie intraclasă, definit prin raportul dintre varianţa intersubiecţi şi varianţa totală a măsurătorilor din analiza de varianţă cu două baze de clasificare (subiecţi şi evaluatori). Unii autori (Grove şi colab.,1981) au criticat folosirea acestui coeficient pentru estimarea fidelităţii diagnosticului clinic, considerând că acordul întâmplător ar însemna că cei doi evaluatori pun diagnosticul întâmplător; ori în practica clinică nu se întâmplă aşa ceva. Frecvenţa cazurilor „dificile", cele care pun probleme de diagnostic, în eşantionul pe care se estimează fidelitatea scalei va influenţa valoarea acestuia; coeficientul de fidelitate va avea o valoare mai mică atunci când proporţia unor astfel de cazuri „dificile" este mare.

Coeficientul de corelaţie Pearson, ca măsură a relaţiei dintre evaluările diferiţilor observatori, ţine seama numai de concordanţa rangurilor atribuite de diferiţi evaluatori. Valoarea lui nu este influenţata de diferenţele sistematice dintre evaluatori în privinţa valorilor absolute ale scorurilor, de exemplu de tendinţa constantă a unuia dintre ei de a acorda scoruri mai mari. Coeficientul de corelaţie intraclasă ia în calcul astfel de diferenţe sistematice în privinţa valorii absolute a scorurilor; el are o valoare mai mică decât coeficientul de corelaţie Pearson atunci când există astfel de diferenţe sistematice. Calcularea ambilor coeficienţi şi comparaţia valorilor lor poate indica prezenţa unor tendinţe sistematice de supraevaluare sau subevaluare a scorurilor.

Au fost propuse mai multe metode parametrice şi neparametrice pentru calcularea coeficientului de corelaţie intraclasă. Müller şi Bütner (1994) au identificat şase modele de derivare a acestui coeficient prin aplicarea cărora se pot obţine rezultate diferite; în aceste condiţii interpretarea poate să fie dificilă. Pentru a alege modelul adecvat într-un caz dat trebuie să se stabilească dacă: *1.* evaluatorii sunt selectaţi aleator sau reprezintă un set fix, *2.* fiecare evaluator scorează fiecare subiect sau numai o parte dintre ei şi *3.* evaluatorii sunt diferenţiabili sau pot fi consideraţi interschimbabili (Müller şi Bütner (1994). Modelele bazate pe analiza de varianţă cu două baze de clasificare, una reprezentând evaluatorii şi alta subiecţii, sunt frecvent folosite pentru estimarea acordului interevaluatori. Se utlilizează fie modelul aleator (se presupune că evaluatorii sunt extraşi aleator dintr-o populaţie mai largă), fie modelul fix (se presupune că evaluatorii reprezintă un set fix). Prin folosirea modelelor bazate pe analiza de varianţă se poate face distincţia între erorile sistematice determinate de evaluator şi erorile aleatoare.

Pentru analiza fidelităţii Scalei globale de evaluare a funcţionării, Jones şi colab. (1995) au folosit modelele analizei de varianţă propuse de Dunn (1989,1992). Aplicarea modelului efectelor mixte le-a permis autorilor să evalueze diferitele componente ale varianţei scorurilor, precum şi efectele factorilor ficşi în cazul măsurătorilor repetate. Modelul a inclus pacientul şi evaluatorul ca factori aleatori, iar momentul evaluării ca un factor fix. S-au estimat proporţiile din varianţa scorurilor corepunzătoare evaluatorului, pacientului şi termenului de eroare. Rezultatele au evidenţiat faptul că evaluatorul a fost o sursă importantă de variaţie a scorurilor.

Müller şi Bütner (1994) au enumerat câteva limite ale folosirii coeficientului intraclasă: dependenţa valorii coeficientului de registrul de variaţie al valorilor scalei (cu cât registrul este mai larg, cu atât coeficientul este mai mare), posibilitatea ca datele să se abată de la presupunerile pe care se bazează analiza de varianţă, de exemplu cea privitoare la omogenitatea varianţelor, lipsa de relevanţă pentru domeniul clinic a corecţiei în funcţie de acordul întâmplător dintre evaluatori. Pentru estimarea acordului dintre evaluările a doi investigatori, Müller şi Bütner (1994) au propus o serie de metode alternative. Atunci când este vorba de mai mult de doi evaluatori sau de mai mult de două metode, coeficientul intraclasă rămâne singura posibilitate de a obţine o măsură, cel puţin relativă, a consistenţei sau a concordanţei scorurilor. Pentru estimarea concordanţei dintre o anumită evaluare şi o măsură de referinţă – situaţie care apare atunci când se evaluează acordul dintre un observator mai puţin experimentat şi un altul experimentat – coeficientul de corelaţie intraclasă rămâne cea mai simplă metodă de estimare a concordanţei (Müller şi Bütner, 1994).

Dezacordul dintre evaluatori poate fi de natură:

– informaţională, evaluatorii nu obţin aceleaşi informaţii privind simptomele pacientului sau nivelul lui de funcţionare pentru că pun întrebări diferite sau pentru că se bazează pe surse distincte de informare;

– conceptuală, evaluatorii folosesc concepte sau reguli de decizie diferite şi acordă o importanţă diferită aceloraşi informaţii;

– observaţională, fenomenul este perceput diferit de către evaluatori (Altman şi colab.,1994).

În studiile multicentru apar şi alte surse de variabilitate: experienţa anterioară sau antrenamentul evaluatorilor, pragul folosit pentru aprecierea prezenţei psihopatologiei, frecvenţa diferită a tulburării.

Un evaluator experimentat va surpinde mai multe aspecte particulare ale comportamentului verbal şi neverbal al subiectului, va putea pune întrebările pertinente pentru a evidenţia aspectele psihopatologice relevante, va face diferenţieri fine şi evaluări nuanţate ale severităţii, va avea o mai bună capacitate de interpretare a rezultatelor. Experienţa clinică bogată a contribuit la creşterea fidelităţii intra- şi inter-evaluatori pe *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (Andersen şi colab., 1989). Este importantă nu numai de experienţa clinică generală, ci şi experienţa legată de aplicarea unei anumite scale. Antrenamentul echipei de evaluatori contribuie la creşterea concordanţei evaluărilor.

Definirea clară a itemilor şi a criteriilor de evaluare reduce variabilitatea evaluărilor. Standardizarea modului de obţinere a informaţiilor, folosirea de interviuri structurate contribuie la creşterea concordanţei dintre evaluările diferiţilor specialişti şi, implicit, a fidelităţii scalei. Prin elaborarea ghidurilor de interviu pentru o serie de scale de heteroevaluare s-a urmărit să se standardizeze modul de obţinere a informaţiilor pentru a se putea obţine evaluări mai fidele.

Rezultatele obţinute de Crippa şi colab. (2001) au probat faptul că folosirea unui ghid de interviu structurat a contribuit la creşterea fidelităţii evalurilor realizate de

persoane cu experienţă clinică redusă. Prin utilizarea ghidului de interviu pe BPRS s-a standardizat procedura de culegere a informaţiilor, s-a redus variabilitatea interpretării datelor de către diverşii clinicieni şi a crescut fidelitatea test-retest, atât pentru scorul total, cât şi pentru fiecare item. S-a ajuns la valori ale coeficienţilor de fidelitate asemanatoare cu cele derivate într-un studiu anterior în care se evaluase acordul dintre evaluatori cu o experienţă clinică mai bogată. Procedura de antrenament a clinicienilor cu experienţă mai redusă a presupus parcurgerea următoarelor etape: 1. discutarea protocolului şi a definiţiilor, urmată de explicaţii privind conţinutul; 2. observarea printr-un geam-oglindă a interviurilor realizate de către clinicieni cu experienţă, scorarea pe scală, urmată de discutarea nelămuririlor şi dezacordurilor; 3. formarea unor perechi de evaluatori, fiecare dintre membrii diadei fiind pe rând intervievator şi observator. Cei doi clinicieni au evaluat independent fiecare interviu. Jumătate dintre evaluatori au folosit un ghid de interviu încă de la primele evaluări, ceilalţi l-au folosit mai târziu. La sfârşitul perioadei de antrenament s-a ajuns la o rată de concordanţă între evaluatori de 70%. După antrenament, clinicienii au continuat să aplice scala pacienţilor internaţi. Ei au fost împărţiţi în două grupuri, unii o aplicau aceloraşi pacienţi dimineaţa, alţii după-amiaza. O parte au folosit ghidul de interviu, cealaltă nu au apelat la el. S-a calculat fidelitatea test-retest pentru scorurile pe fiecare item, folosind coeficientul de corelaţie intraclasă. S-au comparat coeficienţii obţinuţi în situaţia utilizării şi în cea a neutilizării ghidului de interviu. Valorile coeficienţiilor de corelaţie intraclasă au fost mai mari atunci când s-a folosit ghidul. O creştere a ratei de concordanţă a evaluărilor după introducerea ghidurilor de interviu a mai fost raportată şi de Williams (1988) pentru Scala de depresie Hamilton, precum şi de Lindström şi colab. (1994) pentru Scala de simptome pozitive şi negative.

Gibbon şi colab. (1981) au recomandat folosirea mai multor tipuri de proceduri de antrenament pentru aplicarea scalelor utilizate în scop diagnostic. Antrenamentul ar putea să înceapă cu un interviu model realizat de un specialist experimentat, ceilalţi evaluatori scorând indepedent pacientul. Ulterior, discrepanţele dintre evaluatori sunt discutate şi se stabilesc prin consens puncte de reper comune pentru evaluare. Procedura se repetă până când se ajunge la acordul dorit dintre evaluatori. Apoi, pe rând, fiecare evaluator ia interviul, iar ceilalţi îl scorează independent. In discuţia ulterioară se analizează modul în care s-a purtat interviul şi se fac sugestii privind îmbunătăţirea modului de intervievare. O procedură de acest tip a fost aplicată de Miller şi colab. (1984) pentru antrenamentul echipei de evaluatori în studiul în care s-a analizat fidelitatea formei modificate a Scalei de depresie Hamilton. Asistenţii de cercetare, care nu aveau o experienţă anterioară în evaluarea pacienţilor depresivi, au parcurs mai întâi o etapă de pregătire teoretică, iar apoi au asistat la intervievarea câtorva pacienţi de către un evaluator experimentat. Ulterior, au examinat ei înşişi un număr de pacienţi, sub supravegherea unui specialist care le-a oferit un *feedback* privind stilul de intervievare şi de scorare. După această perioadă de formare preliminară au avut loc întâlniri repetate cu specialiştii din echipă pentru a se monitoriza procedurile de aplicare şi pentru a se oferi răspunsuri la întrebări specifice.

Constrângerile legate de timp şi de bani nu permit aplicarea tuturor metodelor propuse de Gibbon şi colab. (1981). In plus, în studiile multicentru mai apar şi probleme legate de distanţa geografică sau de fluctuaţia echipei de evaluatori atunci când studiul se desfăşoară pe o perioadă mai lungă de timp. Totuşi, nu trebuie ignorat faptul că antrenamentul iniţial influenţează valoarea rezultatelor care se vor obţine.

Având în vedere faptul că reunirea echipei de evaluatori este de multe ori dificilă, mai ales în studiile multicentru, se recurge din ce în ce mai mult la scorarea de către fiecare evaluator a unor înregistrări video ale interviurilor. Anterior începerii unui studiu multicentru în care s-a folosit *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS) (Spitzer şi Endicott, 1975), s-au realizat înregistrări video ale interviurilor în fiecare centru (Altman şi colab.,1994). Participanţii au fost instruiţi să nu discute evaluările făcute sau diagnosticul pus înainte de a se calcula acordul interevaluatori. Ei au fost solicitaţi să aprecieze şi calitatea interviurilor, folosind o scală cu cinci trepte. În cazul în care interviul a fost evaluat drept nesatisfăcător, s-a cerut să se precizeze şi motivele: investigare insuficientă, nerespectarea ghidului de interviu, întrebări care sugerau sau induceau răspunsul etc. Această apreciere a fost folosită pentru a se oferi un *feedback* corectiv pe parcursul antrenamentului şi pentru a se selecta benzile care au fost folosite ulterior pentru antrenamentul altor evaluatori. Fidelitatea interevaluatori a fost estimată prin coeficientul de corelaţie intraclasă. Pentru derivarea lui s-a folosit o analiza de varianţă cu două baze de clasificare, un factor fiind evaluatorul, iar celălalt fiind reprezentat de itemii SADS. Pentru calcularea coeficientului de corelaţie intraclasă s-a raportat varianţa asociată itemilor la varianţa totală. Majoritatea valorilor coeficienţilor de corelaţie au indicat un acord foarte bun între evaluatori (coeficienţi mai mari de 0,75). Evaluatorii ale căror scorări au corelat mai slab cu cele ale altor specialişti (coeficienţi sub 0,60) au participat la un seminar privind folosirea SADS; în cadrul acestuia s-a pus accentul pe dezvoltarea abilităţilor necesare pentru realizarea unei evaluări fidele. Pentru trei itemi (iritabilitate, agitaţie, insomnie) acordul dintre evaluatori a fost de regulă mai scăzut. S-a observat că evaluatorii nu înţelegeau sau treceau peste instrucţiunile SADS şi de accea a fost necesar să se precizeze instrucţiunile şi regulile de cotare. Nici un evaluator nu a fost inclus în studiu până când nu s-a ajuns la un acord destul de bun între evaluările sale şi cele ale celorlalţi specialişti.

În studiul multicentru prezentat de Altman şi colab. (1994) timpul insuficient nu a permis controlarea unei alte surse de variabilitate a evaluărilor: calitatea interviului clinic. Antrenamentul bazat pe înregistrările video permite obţinerea unor evaluări concordante, bazate pe interviul luat de un alt specialist. Această procedură nu permite însă să se verifice în ce măsură fiecare din ei pune întrebările pertinente pentru evidenţierea aspectelor psihopatologice şi pentru evaluarea severităţii lor. Ideal ar fi fost ca, după evaluarea fidelităţii pe baza interviurilor înregistrate, fiecare participant să intervieveze un bolnav şi să fie observat de un evaluator cu experienţă. Acordul dintre ei ar fi reprezentat o altă modalitate de estimare a fidelităţii.

Grove şi colab. (1981) au recomandat folosirea mai multor modele pentru estimarea fidelităţii scalelor diagnostice, având în vedere faptul că acestea se pot completa unele pe altele. Procedura cea mai simplă şi mai economicoasă presupune evaluarea prezentărilor scrise ale cazurilor. Este o procedură care permite să se stabilească rapid în ce măsură evaluatorii folosesc aceleaşi criterii şi interpretează informaţia în acelaşi mod. O asemenea procedură reduce la minimum sursele de variaţie ale rezultatelor: prezentarea cazului este standardizată, stilul de interviu şi interpretarea comportamentului neverbal al bolnavului nu intervin. Includerea unor cazuri diferite, cu severitate variabilă, care pun sau nu probleme de diagnostic diferenţial permite o bună estimare a fidelităţii instrumentului. Numai dacă printr-o astfel de evaluare preliminară se obţin rezultate promiţătoare se poate continua cu aplicarea altor proceduri. Metoda este utilă şi pentru identificarea acelor evaluatori care scorează discordant, evaluatori care ar trebui incluşi într-un program de formare. O procedură similară de evaluare se poate aplica înregistrărilor video ale cazurilor. Intervine în acest caz o sursă suplimentară de variaţie a rezultatelor: modul de interpretare a comportamentului neverbal al subiectului. În plus, calitatea interviului clinic poate introduce unele distorsiuni, prin nerelevarea unor aspecte pertinente sau prin inducerea unor răspunsuri. Procedura cel mai des folosită constă într-o evaluare în grup a fiecărui caz, interviul clinic fiind purtat pe rând de către unul dintre membrii echipei de evaluatori. În acest fel toţi evaluatorii obţin aceleaşi informaţii referitoare la caz. Procedura evaluărilor repetate ale aceluiaşi grup de pacienţi este mai puţin utilizată pentru că este costisitoare şi nefirească în raport cu practica clinică. În acest caz intervin surse multiple de variaţie a rezultatelor: relatările pacientului, modul de luare a interviului, modificarea stării clinice (Grove şi colab.,1981).

O procedură complexă de evaluare a fidelităţii a fost aplicată în cazul Scalei obsesiv-compulsive Yale-Brown (Goodman şi colab.,1989). Într-un studiu-pilot s-a realizat o evaluare preliminară a fidelităţii: şase specialişti au evaluat un grup mic de pacienţi, folosind înregistrările video ale interviurilor clinice. Coeficientul de corelaţie Spearman a pus în evidenţă un acord destul de bun între evaluatori în privinţa rangurilor atribuite pacienţilor; valorile au variat între 0,72 şi 0,98. Coeficientul de corelaţie intraclasă a avut şi el o valoare ridicată (r = 0,80). Plecând de la aceste constatări, fidelitatea instrumentului a fost verificată în continuare pe un eşantion de 40 de subiecţi cu tulburări obsesiv-compulsive, examinaţi şi evaluaţi de către fiecare specialist, calculându-se: corelaţia interevaluatori în privinţa scorului total (0,98) şi a scorurilor pe diferiţi itemi (valori între 0,82 şi 0,94), coeficientul al lui Cronbach (valori între 0,88 şi 0,91 pentru diferiţi evaluatori), coeficientul de corelaţie dintre fiecare item şi scorul total (valori între 0,36 şi 0,77). Pe baza valorilor obţinute autorii au conchis că instrumentul are o fidelitate corespunzătoare.

Comparând diferitele metode de estimare a fidelităţii scalelor de autoevaluare, Helmstadter (1964) a apreciat că valoarea cea mai mică a coeficientului se obţine prin calcularea corelaţiei dintre formele paralele, având în vedere că termenul de eroare include în acest caz atât fluctuaţia scorurilor de la un moment la altul, cât şi de

la o formă la alta. Corelaţia dintre cele două jumătăţi ale scalei reprezintă de obicei limita superioară a estimării fidelităţii.

Factori care influenţează evaluarea fidelităţii unui instrument

Pe măsura creşterii numărului de itemi ai instrumentului erorile aleatoare tind să se compenseze şi fidelitatea creşte.

Variaţia scăzută a scorurilor derivate prin aplicarea instrumentului reduce valoarea coeficientului de fidelitate. Variabilitatea redusă apare atunci când frecvenţa simptomului sau a tulburării evaluate este foarte mare sau foarte mică în eşantionul studiat. În acest caz majoritatea subiecţilor vor avea acelaşi scor pe itemul care evaluează simptomul respectiv. În asemenea situaţii, atât proporţia acordului interevaluatori, cât şi probabilitatea acordului aleator au valori mari. Statisticile care introduc corecţia în funcţie de acordul aleator (coeficientul kappa, coeficientul de contingenţă) vor avea valori mici, deşi acordul interevaluatori este bun.

Creşterea forţată a variabilităţii scorurilor prin evaluarea unor grupuri mixte formate din bolnavi şi din subiecţi normali poate duce la o supraestimarea a fidelităţii. Dependenţa valorii coeficientului de fidelitate de structura lotului pe care s-a făcut estimarea l-a determinat pe Manuzza (1989) să recomande folosirea unor eşantioane omogene pentru a se putea şti care sunt posibilităţile de generalizare a rezultatelor obţinute.

Structura instrumentului influenţează fidelitatea. Prezenţa unor itemi cu conţinut identic, ca şi proporţia ridicată a itemilor facili sau a celor dificili reduce variabilitatea scorurilor şi, implicit, valoarea coeficientului de fidelitate. Pentru itemii cu două variante de răspuns, coeficienţii de fidelitate au în general valori mai mici decât pentru itemii cu răspunsuri multiple. Formulările ambigue lasă loc pentru interpretări diferite şi pentru un dezacord între evaluatori. Neclaritatea instrucţiunilor şi a criteriilor de scorare contribuie la creşterea dezacordorilor dintre evaluatori (Helmstadter, 1964).

Atitudinea pacientului faţă de evaluare, gradul lui de cooperare, capacitatea lui de evocare corectă, de înţelegere şi de exprimare verbală, de apreciere nuanţată, simţul critic, dorinţa de a răspunde aşteptărilor evaluatorului, normelor morale sau dezirabilităţii sociale, simularea, tendinţa de a răspunde sistematic în termeni afirmativi sau negativi sunt numai câţiva dintre factorii care pot introduce distorsiuni la nivelul auto- sau hetero-evaluării. Fidelitatea este mai scăzută şi atunci când răspunsurile sunt date la întâmplare.

Acurateţea şi obiectivitatea evaluărilor depind şi de nivelul de pregătire şi de experienţa clinicienilor, de preferinţele, de expectaţiile şi atitudinile lor. În general, experienţa clinică bogată reduce probabilitatea erorilor de măsurare. Experienţa comună, formaţia similară a evaluatorilor pot favoriza însă apariţia unui fals acord între ei. Ei pot să introducă acelaşi tip de distorsiuni ca urmare a unor prejudecăţi,

convingeri sau obişnuinţe de evaluare comune; acestea pot să nu fie în concordanţă cu specificul scalei folosite la un anumit moment dat (Spitzer şi Endicott, 1976).

După cum au menţionat Grove şi colab. (1981), valoarea coeficientului kappa de acord este influenţată de frecvenţa simptomului sau a tulburării, precum şi de sensibilitatea (proporţia diagnosticelor real pozitive) şi specificitatea (proporţia diagnosticelor real negative) instrumentului. Atunci când tulburarea are o frecvenţă scăzută sau atunci când indicii de sensibilitate şi specificitate sunt mici, valoarea lui kappa diminuează. Frecvenţa tulburărilor psihice fiind mai scăzută în populaţia generală decât în cea clinică, estimările fidelităţii unui instrument în populaţia generală pot pune în evidenţă valori mai mici decât cele derivate pe un eşantion clinic.

Spitzer şi Endicott (1976) au facut precizarea că fidelitatea nu este o proprietate a scalei în sine, ci o proprietate a unei scale aplicate într-un eşantion particular, într-un cadru dat şi folosind un anumit grup de evaluatori. O scală care se dovedeşte a fi fidelă pe un eşantion eterogen poate să nu fie fidelă atunci când este aplicată pe un eşantion în care caracteristica măsurată variază mai puţin. La fel, o scală care este fidelă atunci când este folosită de un clinician experimentat, poate să apară ca mai puţin fidelă atunci când este utilizată de un clinican care nu a fost format pentru aplicarea ei. La modul ideal, fidelitatea ar trebui să fie estimată în condiţii cât mai asemănătoare cu cele în care se desfăşoară cercetarea dată, pe eşantioane cu caracteristici similare şi cu acelaşi tip de evaluatori. Spitzer şi Endicott (1976) recomandau ca după alegerea scalei şi după antrenamentul evaluatorilor, cercetătorul să determine, pe cât posibil, fidelitatea pe un eşantion similar cu cel care va fi folosit în cadrul studiului. Dacă acest lucru nu este posibil, el trebuie să estimeze fidelitatea pe un subgrup din eşantionul folosit. Numai astfel va putea cunoaşte fidelitatea datelor pe care le-a cules.

Dependenţa valorii coeficienţilor de fidelitate de frecvenţa tulburării, de structura lotului face dificilă comparaţia unor coeficienţi determinaţi pe eşantioane diferite. Se consideră totuşi că valori ale coeficienţilor mai mari de 0,70 indică o fidelitate bună a instrumentului. Cu evaluatori experimentaţi se pot obţine coeficienţi de fidelitate de peste 0,80 pe scalele psihopatologice (Spitzer şi Endicott, 1976).

Aşa cum sublinia Kerlinger (1973), un instrument fidel asigură o evaluare precisă, obiectivă. Fidelitatea înaltă nu garantează însă calitatea ştiinţifică a rezultatelor, dar nu se pot obţine rezultate cu valoare ştiinţifică fără o bună fidelitate. Fidelitatea este o condiţie necesară, dar nu suficientă a valorii rezultatelor cercetării.

Validitatea

Un instrument de evaluare este valid în măsura în care el măsoară într-adevăr acea caracteristică pentru a cărei evaluare a fost construit. Validitatea scăzută a instrumentului introduce erori sistematice de măsurare.

Validitatea de conţinut se referă la măsura în care aspectele definitorii, caracteristice pentru fenomenul evaluat se regăsesc la nivelul itemilor instrumentului care îl măsoară. Se spune că instrumentul este valid atunci când conţinutul lui este reprezentativ pentru universul fenomenului evaluat, itemii lui reprezentând o eşantionare aleatoare a acestuia (Helmstadter, 1964; Kerlinger, 1973). Pentru a se asigura validitatea de conţinut este necesar să se definească atent trăsăturile fenomenului, categoriile, tipurile şi subtipurile lui şi să se formuleze un număr suficient de itemi pentru evaluarea fiecăreia dintre formele lui majore de manifestare (Helmstadter, 1964). În practică se pleacă de la un număr mare de itemi definitorii pentru fenomenul respectiv şi se selectează succesiv itemii cei mai reprezentativi. Evaluarea validităţii de construct a unei scale se bazează pe aprecierile unor experţi asupra reprezentativităţii itemilor. În acest scop trebuie să se definească clar fenomenul, criteriile şi modul de evaluare.

În elaborarea celor mai multor scale de evaluare se pleacă de la universul psihopatologiei. De exemplu, alegarea itemilor Scalei obsesiv-compulsive Yale-Brown (Goodman şi colab., 1989) s-a bazat pe criteriile DSM III (APA, 1980) pentru tulburarea obsesiv-compulsivă, pe analiza conţinutului altor scale pentru evaluarea aceloraşi simptome, pe experienţa clinică a autorilor. Scala a fost construită astfel încât primii 10 itemi să corespundă nucleului simptomatologic al tulburării obsesiv-compulsive, iar următorii itemi să se refere la simptomele care se asociază frecvent cu această tulburare. Au fost excluşi itemii care nu vizau aspectele clinice specifice tulburării obsesiv-compulsive, de exemplu cei care priveau simptomatologia depresivă secundară. Forma finală a scalei a fost rezultatul a şase luni de testări ale unor versiuni diferite. Experienţa clinică a autorilor şi pretestările au contribuit la asigurarea validităţii de conţinut a instrumentului.

Validitatea empirică (de criteriu, concurentă, predictivă) se referă la măsura în care scorurile obţinute prin aplicarea instrumentului corelează cu una sau mai multe variabile externe care caracterizează fenomenul studiat şi care reprezintă criterii de apreciere a lui. Accentul se pune pe relaţia scorurilor scalei cu o altă măsură a fenomenului şi pe posibilitatea de a prezice un criteriu independent de apreciere a fenomenului. În cazul acestui tip de validitate primează aspectul practic, aplicativ.

Pentru scalele de evaluare a severităţii unei tulburări, validitatea empirică se apreciază prin analiza relaţiei dintre scorurile scalei şi cele obţinute prin aplicarea altor instrumente concurente pentru evaluarea tulburării respective, instrumente deja validate şi folosite în practica clinică (**validitatea concurentă**). Pentru scalele care vizează predicţia răspunsului terapeutic sau a evoluţiei, validatea se apreciază prin acurateţea predicţiei acestor criterii externe pe baza scorurilor scalei; estimarea **validităţii predictive** este în acest caz mai dificilă, mai costisitoare, rezultatele neputând să fie obţinute decât după scurgerea unui interval de timp care uneori poate fi destul de lung. În cazul scalelor de *screening* sau al celor folosite în scop diagnostic, validitatea se măsoară prin acordul dintre clasificarea cazurilor pe baza scorurilor

scalei şi diagnosticul clinic independent. Se poate analiza măsura în care scorurile pe scală diferenţiază grupuri variate de subiecţi: cazuri *versus* noncazuri, bolnavi cu diferite tipuri de tulburări **(validitate discriminativă)**.

Validitatea Scalei de evaluare globală a funcţionării (GAS) (Endicott şi colab., 1976) a fost evaluată prin corelaţiile dintre scorurile pe scală şi două criterii externe: sprijinul de care bolnavii psihici cronici au avut nevoie din partea echipei terapeutice şi gradul de ameliorare a simptomatologiei sub medicaţia antipsihotică administrată (Jones şi colab. 1995).

Validitatea concurentă a Scalei Carroll pentru evaluarea depresiei (CRS) (Carroll şi colab.,1981) a fost apreciată prin raportarea ei la alte două instrumente de evaluarea a acestei tulburări: Scala de evaluare a depresiei Hamilton (HDRS)(Hamilton, 1960) şi Inventarul pentru evaluarea depresiei Beck (BDI) (Beck şi colab.,1961). Coeficientul de corelaţie dintre scorurile totale ale HDRS şi CRS a fost înalt semnificativ (r = 0,80), iar corelaţia mediană dintre itemii corespunzători din cele două scale a fost de 0,60. Fiecare dintre cele trei scale, aplicate în aceeaşi zi, pe aceleaşi grupuri de pacienţi, a corelat strâns cu celelalte două. Corelaţiile cele mai mari au apărut între cele două scale de autoevaluare, BDI şi CRS (r = 0,86). Având în vedere intercorelaţiile dintre scale, s-au calculat coeficienţii de corelaţie parţială dintre perechile de scale, coeficienţi care evaluează relaţia dintre două scale, excluzând covarianţa cu cea de a treia. Corelaţiile parţiale au avut valori semnificative pentru HDRS-CRS (r = 0,49) şi pentru BDI-CRS (r = 0,77), dar nesemnificative pentru HDRS-BDI (r = 0,03). S-a tras concluzia că scalele CRS şi BDI măsoară ambele o dimensiune subiectivă a depresiei care nu este evaluată de HDRS. Pe baza datelor obţinute, autorii au conchis că CRS este o scală de autoevaluare validă, faţă de BDI având avantajul unei corelaţii mai strânse cu HDRS.

Într-o manieră asemănătoare a fost evaluată şi validitatea concurentă a Inventarului pentru evaluarea depresiei Rush (IDS) (Rush şi colab.,1985). S-au calculat coeficienţii de corelaţie dintre scorurile pe această scală şi cele pe HDRS şi BDI, precum şi coeficienţii de corelaţie parţială. Valorile ridicate ale coeficienţilor de corelaţie au probat validitatea acestei scale.

Goodman şi colab. (1989) au intenţionat să evalueze validitatea de criteriu a Scalei obsesiv-compulsive Yale-Brown prin comparaţia scorurilor ei cu informaţiile obţinute prin observarea directă a ritualurilor acestor pacienţi. Dificultatea de derivare a unei măsuri a criteriului extern, care să poată fi aplicată majorităţii pacienţilor cu tulburări obsesiv-compulsive, i-a determinat pe autori să renunţe la estimarea validităţii prin aplicarea acestei metode.

Pentru aprecierea **validităţii predictive** se calculează de obicei coeficientul de corelaţie dintre scorurile scalei şi criteriul extern şi se foloseşte ecuaţia de regresie pentru predicţia criteriului. Se analizează cât de precisă este predicţia criteriului şi cât de utilă este scala pentru predicţia răspunsului terapeutic sau a evoluţiei. Pentru estimarea acurateţei predicţiei se folosesc mai mulţi indici (Helmstadter,1964). Eroarea standard de estimare poate fi folosită pentru stabilirea limitelor intervalului

de încredere în estimarea criteriului extern. Ea oferă o estimare a volumului erorilor apărute în predicţia unui criteriu cantitativ. Valoarea ei depinde de ordinul de mărime al valorilor criteriului. Valoarea coeficientului de îndepărtare, estimată prin raportul dintre eroarea standard de estimare şi abaterea standard a măsurii criteriului, nu mai este influenţată de valoarea absolută a scorurilor pe variabila criteriu; coeficientul are valori mici atunci când predicţia este bună. O măsură mai simplă a posibilităţii de predicţie a criteriului se poate obţine prin simpla ridicare la pătrat a coeficientului de corelaţie dintre scorurile scalei şi criteriu, acest coeficient de determinare indicând proporţia din varianţa criteriului care este explicată de scorurile scalei.

Validitatea predictivă poate fi apreciată şi prin analiza măsurii în care grupurile cu scoruri diferite pe scala de evaluare se disting în privinţa evaluărilor pe variabila - criteriu. Carney şi colab. (1965) au construit o scală pentru predicţia răspunsului pacienţilor depresivi la terapia anticonvulsivantă. Ponderând diferitele simptome depresive şi însumând scorurile ponderate autorii au derivat un index care permite aprecierea probabilităţii unui răspuns bun sau slab la terapia anticonvulsivantă. Scala a fost validată prin analiza diferenţelor dintre ratele de ameliorare a depresivilor cu valori mari şi mici pe indexul predictiv.

O procedură diferită de evaluare a validităţii empirice se aplică în cazul scalelor de *screening* sau a celor folosite în scop diagnostic. Unele dintre acestea au fost construite pentru diferenţierea a două sau mai multe condiţii clinice, a unor tipuri sau subtipuri de tulburări. Pentru selecţia şi ponderarea itemilor care asigură cea mai bună diferenţiere a celor două condiţii clinice se folosesc metode de analiză discriminantă. Orice clasificare realizată pe baza unei astfel de scale va fi validată ulterior în raport cu criterii independente (variabile biologice, evolutive, de răspuns terapeutic etc.). Pot apărea probleme de validare atunci când pacienţi cu condiţii clinice diferite prezintă răspunsuri terapeutice sau evoluţii asemănătoare (Roth,1983).

Deseori validarea unor astfel de indici discriminativi se face în raport cu diagnosticul clinic, stabilit pe baza altor tipuri de informaţii referitoare la caz. Pentru măsurarea acordului dintre cele două clasificări ale cazurilor – pe baza scorurilor scalei şi în funcţie de diagnosticul clinic independent – se calculează diferiţi indici statistici:

– **sensibilitatea** (procentul cazurilor care prezintă tulburarea şi care sunt corect clasificate pe baza scorurilor scalei),

– **specificitatea** (procentul cazurilor care nu prezintă tulburarea şi care sunt corect clasificate pe baza scorurilor scalei),

– **valoarea predictivă** (numărul cazurilor corect clasificate raportat la numărul total de cazuri clasificate în categoria respectivă),

– **procentul de acord** dintre cele două clasificări (numărul de cazuri corect clasificate raportat la numărul total de cazuri),

– **coeficientul kappa de acord** (acordul observat, corectat prin acordul aleator).

Pentru validarea indexului discriminant simptomatologic pentru depresia endogenă în raport cu diagnosticul clinic, Feinberg şi Carroll (1982) au calculat coefi-

cientul kappa de acord (0,68), sensibilitatea (0,80), specificitatea (0,89) şi valoarea predictivă (0,90).

Atunci când scala identifică corect prezenţa tulburării la persoanele cu diagnostic confirmat se vorbeşte de un rezultat real pozitiv (RP); dacă pe baza aplicării instrumentului se infirmă în mod corect prezenţa tulburării la persoanele care nu au diagnosticul respectiv, se vorbeşte de un rezultat real negativ (RN). Dacă scala indică în mod incorect prezenţa tulburării atunci când ea nu este prezentă, rezultatul este fals-pozitiv (FP), iar atunci când se infirmă în mod incorect prezenţa tulburării la cazurile la care ea există de fapt, rezultatul este fals-negativ (FN).

Sensibilitatea este o exprimare procentuală a rezultatelor real pozitive. Ea se măsoară prin raportul procentual dintre rezultatele real pozitive şi numărul de cazuri care prezintă într-adevăr tulburarea, SE = RP × 100/ (RP + FN).

Specificitatea este o exprimare procentuală a rezultatelor real negative. Ea se măsoară prin raportul procentual dintre rezultatele real negative şi numărul de persoane care nu prezintă tulburarea, SP = RN × 100/ (RN + FP).

Valoarea predictivă a rezultatelor pozitive ale scalei reprezintă proporţia rezultatelor real pozitive în totalul rezultatelor pozitive ale scalei: VP+ = RP × 100/ (RP + FP).

Valoarea predictivă a rezultatelor negative reprezintă proporţia rezultatelor real negative în totalul rezultatelor negative ale scalei: VP- = RN × 100 /(RN + FN).

Eficienţa se referă la procentul global al clasificărilor corecte, fie pozitive, fie negative: E = (Rp + RN) × 100 /numărul total de persoane evaluate (Kaplan şi colab., 1994).

Informaţiile referitoare la calităţile scalei diagnostice pot fi sintetizate prin calcularea **raportului probabilităţilor** (*likelihood ratio*). Acesta combină informaţiile referitoare la sensibilitate şi la specificitate. El indică cât de mult se modifică probabilitatea ca un pacient să prezinte tulburarea în funcţie de prezenţa unui rezultat pozitiv sau negativ pe scala de evaluare (Simon, 2008).

Raportul probabilităţilor pentru un rezultat pozitiv (*likelihood ratio of a positive result*) (RP+) se determină prin raportul *RP+ = sensibilitate / (1 – specificitate).*

Raportul probabilităţilor pentru un rezultat negativ (RP-) se măsoară prin raportul

RP– = (1 – sensibilitate) / specificitate.

Raportul probabilităţilor (*likelihood ratio*) oferă o estimare directă a măsurii în care rezultatele pe scală modifică şansa (*odds*) prezenţei bolii. Raportul probabilităţilor pentru un rezultat pozitiv arată cât de mult creşte şansa prezenţei tulburării atunci când rezultatul pe scală este pozitiv. Raportul probabilităţilor pentru un rezultat negativ arată cât de mult scade şansa prezenţei bolii atunci când rezultatul pe scală este negativ.

Pentru a se putea cuantifica efectele pe care aplicarea scalei le are asupra încadrării diagnostice corecte a cazului, trebuie să existe informaţii privind şansa de

existenţă a bolii anterior aplicării probei sau probabilitatea ca pacientul să prezinte boala anterior evaluării. Această şansă pre-evaluare este legată de prevalenţa bolii în grupul populaţional din care provine pacientul. Cunoscând probabilitatea de îmbolnăvire se poate calcula cu uşurinţă şansa (odds). Atunci când nu se cunosc valorile exacte ale probabilităţii se pot face câteva presupuneri referitoare la valorile plauzibile. După ce s-a specificat şansa pre-evaluare, aceasta se multiplică prin raportul probabilităţilor pentru a se determina şansa post-evaluare:

şansa-post evaluare = (şansa-pre – evaluare) × (raportul probabilităţilor).

Sansa post-evaluare include informaţii referitoare la prevalenţa bolii, la factorii de risc specifici ai bolnavului (şansa pre-evaluare) şi la scala diagnostică (raportul probabilităţilor) (Simon, 2008).

Mioshi şi colab. (2006) au calculat sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă şi negativă a Scalei de examinare cognitivă Addenbrooke, plecând de la datele analizei discriminante în care s-a examinat posibilitatea de diferenţiere a grupului de bolnavi cu demenţă de cel de control. S-a analizat valoarea discriminativă a două valori-prag ale scorului global pe scală (valorile mai mari semnifică o funcţionare cognitivă mai bună). Pentru o valoare mai mică a valorii-prag (82), sensibilitatea a fost de 0,84, iar valoarea predictivă pozitivă a atins valoarea maximă de 1, indiferent de ratele de prevalenţă ale demenţei care au fost luate în consideraţie. Pentru o valoare-prag mai mare (88), sensibilitatea a fost mai ridicată (0,94), dar valoarea predictivă pozitivă a fost mai scăzută, mai ales atunci când s-au presupus rate de prevalenţă scăzute ale demenţei (valoare predictivă de 0,48 pentru o rată de prevalenţă de 10% şi de 0,68 pentru o prevalenţă de 20%). S-au calculat şi raporturile probabilităţilor corespunzătoare celor două valori -prag. Acestea au indicat şansa ca scorurile-prag să apară la un caz cu demenţă. Prin scăderea valorii-prag de la 88 la 82, raportul probabilităţilor a crescut de la 8,4 la 100, ceea ce înseamnă că un scor de 82 este de 100 de ori mai probabil să fie obţinut de un bolnav cu demenţă decât de un vârstnic fără demenţă.

Proporţia cazurilor incorect clasificate pe baza scorurilor scalei depinde de valoarea-prag a indicelului discriminant (*cutoff point*), în raport cu care se clasifică cazurile într-o categorie sau alta, precum şi de frecvenţa relativă a tulburării respective în populaţia generală sau de rata ei de bază (*base rate*). Rata de bază este probabilitatea ca un individ extras la întâmplare dintr-o populaţie să aparţină uneia dintre categoriile diagnostice. Valoarea-prag trebuie aleasă în aşa fel încât să se minimizeze eroarea globală de clasificare, ţinând cont şi de ratele de bază ale tulburărilor. Valori-prag diferite pot să reducă fie probabilitatea erorilor fals pozitive, fie probabilitatea erorilor fals negative, pentru o aceeaşi valoare a probabilităţii totale de eroare. Alegerea între o valoare prag care minimizează erorile fals pozitive sau o alta care minimizează erorile fals negative va depinde de importanţa relativă a celor două tipuri de erori. În plus, alegerea valorii-prag trebuie să ţină cont şi de frecvenţa relativă a tulburării în populaţia generală; pentru o tulburare cu o frecvenţă ridicată în

populaţie, numărul absolut de cazuri incorect clasificate poate fi destul de mare, chiar dacă procentul de clasificare incorectă este relativ mic.

Validitatea scalelor construite pentru diferenţierea depresivilor endogeni şi nonendogeni a fost apreciată de obicei prin raportarea la diagnosticul clinic stabilit pe baza altor tipuri de informaţii referitoare la cazuri sau prin analiza răspunsului diferenţiat la tratament al celor două categorii de bolnavi, apartenenţa la o categorie sau alta fiind definită pe baza scorurilor lor pe scală. Scala Newcastle (Carney şi colab., 1965) a fost validată prin evidenţierea unui: *1.* procent ridicat de acord cu diagnosticul clinic (92%), *2.* distribuţii bimodale a scorurilor (Carney şi Sheffield, 1972), *3.* răspuns diferenţiat la variate proceduri terapeutice ale grupurilor de depresivi endogeni şi nonendogeni, definite în funcţie de scorurile lor pe scală (Davidson şi Pelton, 1988). Pacienţii clasificaţi în grupul endogenilor au prezentat valori crescute ale cortizolului plasmatic, procente mai mari de răspuns anormal la testul de supresie la dexametazonă şi de răspuns favorabil la terapia anticonvulsivantă. În schimb, depresivii nonendogeni au răspuns mai bine la psihoterapia cognitivă (Carney şi colab., 1965, 1972).

Validitatea externă a *Mini Mental State Examination* (Folstein şi colab.,1975) a fost probată prin corelarea scorurilor pe scală cu rezultatele tomografiei computerizate, electroencefalografiei, tomografiei cu emisie de pozitroni şi cu măsurile densităţii sinapselor în cortexul frontal. Sensibilitatea pentru detectarea demenţei a fost de 0,87 şi specificitatea de 0,82 (Anthony şi colab.,1982).

În legătură cu validitatea discriminativă se vorbeşte şi de **sensibilitatea** instrumentului, înţeleasă drept posibilitatea ca pe be baza scorurilor lui să se poată face diferenţieri fine pe caracteristica evaluată. Unii autori consideră sensibilitatea ca o calitate psihometrică distinctă a instrumentelor de evaluare. În cazul scalelor care măsoară severitatea tulburării şi care sunt folosite pentru evaluarea răspunsului la tratament, este importantă posibilitatea de a surprinde schimbările fine intervenite în starea pacientului, modificările intensităţii simptomelor. Goodman şi colab.(1989) au testat sensibilitatea la schimbare a Scalei obsesiv-compulsive Yale-Brown, analizând variaţia scorurilor scalei pe parcursul tratamentului cu Fluvoxamină. Scorurile pacienţilor obsesiv-compulsive au scăzut semnificativ pe parcursul tratamentului. Ameliorarea simptomelor obsesiv-compulsiv, reflectată prin scăderea scorurilor globale pe scală, a corelat semnificativ (coeficient punct biserial r = 0,64, p0,05) cu evaluarea independentă a stării clinice pe o scală de evaluare globală cu şase trepte. Pe baza acestor rezultate autorii au conchis că scala permite surprinderea variaţiei severităţii simptomelor obsesiv-compulsive pe parcursul tratamentului.

Ihl şi colab. (1992) au testat sensibilitatea mai multor scale pentru evaluarea pacienţilor cu demenţă Alzheimer. Testul SKT (Erzigkeit, 1989) a deosebit cel mai bine demenţele cu intensitate uşoară până la moderată, dar a avut o capacitate limitată de diferenţiere a demenţelor severe. Rezultate contrare s-au obţinut prin aplicarea *Mini Mental State Examination* (Folstein şi colab.,1975): o slabă diferenţiere a demenţelor uşoare şi o bună diferenţiere a celor severe.

Validitatea discriminativă a Scalei de depresie geriatrică (Yesavage şi Brink, 1983) a fost testată prin comparaţia scorurilor pe scală ale normalilor, ale pacienţilor cu depresie uşoară şi ale celor cu depresie severă. Analiza de varianţă a pus în evidenţă diferenţe semnificative între cele trei grupuri considerate în ansamblu, precum şi între perechile de grupuri.

Revalidarea sau validarea încrucişată (*cross-validation*). Procedura obişnuită de estimare a validităţii unui nou instrument presupune aplicarea lui pe un grup de subiecţi şi calcularea corelaţiei dintre scorurile derivate şi un criteriu extern. Este posibil ca la repetarea procedurii de validare, pe un alt grup de pacienţi, valorile obţinute să difere faţă de primele ca urmare a unor fluctuaţii aleatoare. De aceea, se recomandă ca, după ce s-au analizat calităţilor psihometrice ale scalei într-un prim eşantion, să se verifice rezultatele pe un alt eşantion din aceeaşi populaţie. Procedura poartă numele de revalidare sau de validare încrucişată. De obicei, la reaplicarea scalei pe un al doilea eşantion se obţin valori mai mici ale corelaţiei dintre scorurile scalei şi criteriu sau procente mai scăzute de clasificare corectă, comparativ cu valorile înregistrate în eşantionul iniţial. Cu cât primul grup a fost mai mic, cu atât este mai probabil ca la revalidare să se înregistreze o scădere mai pronunţată a valorilor coeficienţilor de corelaţie cu criteriul extern (Helmstadter, 1964). Atunci când alegerea instrumentului de măsură care va fi folosit în cercetare se bazează pe datele din literatură privitoare la validitatea lui, trebuie să se ţină cont că reaplicarea scalei într-o situaţie nouă, diferită de cea în care s-a realizat validarea iniţială, va duce probabil la reducerea indicilor, chiar dacă s-a aplicat anterior o procedură de revalidare a scalei. Revalidarea este foarte importantă pentru stabilirea valorii-prag în funcţie de care se defineşte prezenţa cazurilor şi pentru verificarea valorii dicriminative a indicilor derivaţi.

Zimmerman şi colab. (1985) au revalidat pe un alt eşantion indexul discriminant pentru depresia endogenă pe care l-au dezvoltat, evidenţiind la ambele validări asocieri semnificative între clasificarea pacienţilor pe baza indexului şi rezultatele la testul de supresie la dexametazonă.

Revalidarea nu trebuie confundată cu procesul de revizuire a instrumentului în vederea îmbunătăţirii calităţilor lui psihometrice. Se poate vorbi de revalidare numai după ce s-au făcut toate modificările considerate a fi necesare şi scala definitivată poate fi aplicată fără nicio altă modificare într-un nou eşantion. Revalidarea oferă informaţii mai precise privind calităţile scalei.

Atunci când se verifică calităţile psihometrice ale scalei pe o altă populaţie, dar prin raportarea la aceleaşi criterii, procedura se numeşte generalizarea validării.

Dacă validitatea este testată în raport cu un nou criteriu şi într-o populaţie diferită se realizează o extindere a validării (Helmstadter, 1964).

Feinberg şi colab.(1982), după ce au probat acurateţea clasificării depresivilor endogeni şi nonendogeni pe baza indexului discriminant derivat (procent de acord cu diagnosticul clinic de 80%), au verificat validitatea indexului simptomatologic pe alte grupuri de depresivi (procent de acord de 88% cu diagnosticul clinic), realizând şi o

extindere a validării prin introducerea unui nou criteriu extern, şi anume rezultatul de testul de supresie cu dexametazonă.

Scala Newcastle pentru depresia endogenă (Carney şi colab., 1965) a fost validată iniţial prin probarea valorii ei predictive pentru răspunsul la terapia electroconvulsivantă. Rezultatatele au fost verificate ulterior într-un alt studiu (Carney şi colab.,1972) în care s-a confirmat corelaţia strânsă dintre scorurile scalei şi reducerea severităţii depresiei sub tratament, precum şi distribuţia bimodală a scorurilor depresivilor. În acest studiu s-a probat şi validitatea discriminativă a scalei prin evidenţierea unei rate scăzută de clasificare greşită a cazurilor în raport cu diagnosticul clinic (8%).

Validitatea de construct se referă la aprecierea măsurii în care instrumentul evaluează într-adevăr constructul teoretic pentru a cărui măsurare a fost conceput. În acest caz validarea presupune identificarea factorilor care explică varianţa scorurilor scalei şi stabilirea semnificaţiei scorurilor (Kerlinger, 1973). Cronbach (1951) consideră că pentru aprecierea validităţii de construct a unui instrument este necesar să se precizeze constructele care explică varianţa scorurilor, să fie derivate ipoteze plecând de la teoria asupra acestor constructe şi să se testeze empiric aceste ipoteze. Pentru Messick (1989) evaluarea validităţii de construct presupune o judecată evaluativă asupra măsurii în care datele empirice şi teoretice susţin adecvarea inferenţelor şi acţiunilor bazate pe scorurile scalei. Spre deosebire de validitatea empirică, în cazul celei de construct accentul se pune în primul rând pe teorie şi numai în al doilea rând pe verificarea empirică a ipotezelor derivate (Kerlinger, 1973). Analiza teoretică trebuie să specifice atât relaţiile care ar trebui să existe, cât şi cele care nu ar trebui să existe între constructul măsurat prin aplicarea scalei şi alte constructe asemănătoare, urmând ca apoi să se verifice la nivel empiric în ce măsură variabilele relaţionează în modul presupus.

Precizarea constructelor evaluate prin aplicarea instrumentului presupune combinarea a două abordări complementare: una convergentă şi alta discriminativă. Abordarea convergentă se referă la acumularea de date din surse diferite şi obţinute pe căi diferite care să ateste faptul că scala măsoară într-adevăr constructul presupus şi că scorurile au aceeaşi semnificaţie. Prin aplicarea instrumentului pe grupuri diferite de subiecţi, în situaţii variate, semnificaţia scoruilor trebuie să conveargă către acelaşi construct. Eventualele diferenţe care apar trebuie să poată fi anticipate şi explicate pe baza teoriei. Abordarea discriminativă este orientată către precizarea aspectului specific pe care scala respectivă îl măsoară în raport cu instrumente asemănătoare. Prin aceste abordări se stabilesc atât variabilele corelate cu constructul, cât şi cele care nu corelează cu el.

Pentru testarea validităţii de construct a Inventarului de depresie Beck, Schotte şi colab. (1997) au plecat de la supoziţia că instrumentul, conceput ca o măsură a severităţii depresiei, ar trebui să coreleze pozitiv cu alte scale de evaluare a depresiei, să discrimineze subtipurile de depresivi, să aibă relaţii diferenţiate cu *marker*-ii biologici ai acestor subtipuri şi să coreleze slab sau negativ cu constructe

diferite din punct de vedere teoretic sau semantic, cum ar fi de pildă tulburarea de personalitate sau variabilele socio-demografice. Testarea empirică a acestor ipoteze a evidenţiat o validitate convergentă scăzută cu HDRS, precum şi unele limite ale validităţii ei discriminative având în vedere corelaţia pozitivă cu scorurile unei scale de anxietate. Au existat însă şi argumente în favoarea validităţii scalei: diferenţierea grupurilor de pacienţi cu depresie minoră, majoră şi melancolică, corelaţia strânsă dintre scorurile subscalei somatice şi rezultatele testului de supresie la dexametazonă, precum şi validitatea factorială a scalei.

Goodman şi colab.(1989) au testat validitatea de construct a Scalei obsesiv-compulsive Yale-Brown, analizând gradul de concordanţă cu alte măsuri independente ale tulburării obsesiv-compulsive şi raporturile cu scale care măsurau depresia şi anxietatea. Au fost investigate trei grupuri de pacienţi cu tulburări obsesiv-compulsive şi cu grade diferite de depresie secundară. La nivelul întregului lot a existat o variaţie largă a severităţii şi a tipurilor de simptome obsesiv-compulsive, precum şi a severităţii depresiei secundare. Analiza a evidenţiat corelaţii semnificative, destul de strânse, între scorurile scalei şi alte două măsuri independente ale tulburării obsesiv-compulsive, în toate cele trei grupuri de pacienţi. Scorul total a crescut proporţional cu accentuarea severităţii tulburării obsesiv-compulsive, evaluată în funcţie de alte criterii, fapt ce probat validitatea scalei. Scorurile au reflectat cu acurateţe variaţia intensităţii tulburării, precum şi modificarea configuraţiei simptomelor prin trecerea de la un tip de tulburare la altul. A existat însă o corelaţie destul de strânsă între scorurile scalei şi măsurile severităţii depresiei şi anxietăţii secundare. Aceasta sugerează faptul că scorurile scalei nu diferenţiază clar severitatea simptomelor obsesiv- compulsive de cea a depresiei şi a anxietăţii secundare. Corelaţia ridicată dintre scorurile pe scalele de evaluare a simptomelor obsesiv-compulsive şi pe cele care evaluează simptomele depresiv-anxioase a fost explicată prin prezenţa unei depresii mai severe la pacienţii cu simptome obsesiv-compulsive mai intense.

Validitatea convergentă a Scalei de depresie geriatrică a fost probată prin calcularea corelaţiilor dintre scorurile ei şi cele obţinute prin aplicarea altor scale de evaluare a depresiei, precum Scala de autoevaluare a depresiei Zung (Zung, 1965) (r = 0,84) şi HDRS (Hamilton, 1960) (r = 0,83).

Testarea validităţii de construct se poate face şi prin folosirea matricii trăsături multiple-metode multiple (multitrait-multimethod matrix). Metoda a fost concepută de Campbell şi Fiske (1959) şi permite verificarea simultană a fidelităţii şi validităţii. În cadrul acestei metode se evaluează două sau mai multe caracteristici sau tulburări prin folosirea a două sau mai multe metode. Fidelitatea este definită prin acordul dintre două evaluări ale aceleiaşi trăsături prin metode maximal similare, iar validitatea prin acordul dintre două evaluări ale aceleiaşi trăsături prin metode maximal diferite. De exemplu, Cole şi colab. (1997) au folosit evaluările depresiei şi anxietăţii copilului realizate de către pacientul însuşi, colegii lui, profesori, părinţi. Consistenţa evaluărilor făcute de acelaşi evaluator (de exemplu profesor) oferă o estimare a fidelităţii, iar corelaţiile dintre evaluările diferiţilor observatori (de exemplu profesori şi

părinţi) reprezintă estimări ale validităţii. Corelaţiile mari dintre diferite metode de măsurare ale aceleiaşi trăsături probează validitatea convergentă, iar valorile mici ale celorlalte corelaţii (între trăsături diferite măsurate prin aceeaşi metodă sau între trăsături diferite măsurate prin metode diferite) probează validitatea discriminativă (Dunn, 2000). În studiul lui Cole şi colab. (1997) valorile corelaţiilor nu au probat nici validitatea convergentă, nici validitatea discriminativă a evaluărilor. Corelaţiile cele mai strânse au apărut între evaluările realizate prin intermediul aceleiaşi metode, indiferent de trăsătura evaluată. Valorile corelaţiilor dintr-o astfel de matrice permit verificarea unor ipoteze privind relaţiile dintre variabile.

Analiza factorială este probabil metoda cea mai potrivită pentru testarea validităţii de construct a unui instrument. Prin aplicarea ei se poate investiga structura scalei, se pot identifica dimensiunile ei, se poate analiza măsura în care factorii derivaţi definesc constructele care stau la baza scalei. O astfel de metodă a fost folosită de Rush şi colab. (1986) pentru testarea validităţii Inventarului pentru simptomatologia depresivă. În cadrul scalei au fost incluşi itemi care să permită evaluarea simptomelor de tip endogen, a variaţiei atipice a simptomelor vegetative, a anxietăţii. S-a presupus existenţa a patru factori: unul general, de dispoziţie şi de cogniţie, şi a altor trei referitori la simptomele endogene, vegetative şi anxioase. Plecând de la această ipoteză, autorii au folosit o metodă de analiză a componentelor principale, cu rotaţie varimax, limitând numărul de factori extraşi la patru. Cei patru factori au explicat 45% din varianţa cumulată. Structura factorilor derivaţi s-a apropiat de cea prezisă: un factor general de dispoziţie/cogniţie, un factor anxios-hipocondriac, un factor endogen, un factor de variaţie atipică. În plus validitatea de construct a scalei a mai fost probată şi prin: *a.* diferenţele dintre scorurile depresivilor şi cele ale normalilor; *b.* diferenţele dintre scorurilor depresivilor şi cele ale altor categorii de bolnavi psihici; *c.* rezultatele analizei discriminante a grupurilor de depresivi endogeni şi nonendogeni.

Guilford (1954) şi apoi Kerlinger (1973) au propus definirea validităţii în termenii raportului dintre varianţa factorului comun V_c şi varianţa totală V_t a măsurătorilor: $V = V_c / V_t$. Varianţa factorului comun V_s este varianţa comună a două sau mai multe scale. Varianţa specifică este varianţa proprie scalei, varianţa sistematică care nu este comună cu cea a altor instrumente de măsură, varianţa legată de aspectul particular pe care îl măsoară instrumentul. Varianţa totală a măsurătorilor va fi rezultatul însumării varianţei comune, varianţei specifice şi varianţei erorilor $V_t = V_c + V_s + V_e$. Împărţind fiecare dintre cei trei termeni la varianţa totală, validitatea apare ca acea parte din varianţa totală care nu este nici varianţă specifică, nici varianţă a erorilor $V = \frac{V_c}{V_t} = \frac{V_t}{V_t} = \frac{V_s}{V_t} = \frac{V_e}{V_t}$. Doi dintre termenii acestei ultime formule reprezintă fidelitatea, definită ca acea proporţie din varianţa totală care rămâne după scăderea varianţei erorilor sau ca proporţia reprezentată de varianţa valorilor reale în varianţa totală a scorurilor, $\frac{V_t}{V_t} - \frac{V_e}{V_t} = 1 - \frac{V_e}{V_t} = \frac{V_r}{V_t} = r$, V_r reprezentând varianţa valorilor reale ale scorurilor. Se poate deduce din ecuaţiile de mai sus că validitatea,

definită ca proporţia varianţei comune din varianţa totală, este egală cu fidelitatea (proporţia varianţei valorilor reale din varianţa totală) minus proporţia varianţei specifice din varianţa totală: $V = \frac{V_c}{V_t} = r - \frac{V_s}{V_t}$.

Aşa cum sublinia Kerlinger (1973), evaluarea incorectă poate invalida orice cercetare ştiinţifică. Dacă asigurarea fidelităţii este numai o problemă de ordin tehnic, validitatea este cu mult mai mult. Ea ţine de esenţa însăşi a ştiinţei şi, prin explorarea naturii proprietăţilor măsurate, ea are şi implicaţii filozofice (Kerlinger (1973).

DESIGNUL CERCETĂRII

După precizarea ipotezei se pune problema proiectării modului în care se va realiza verificarea ei. Cercetarea trebuie concepută în aşa fel încât să ofere răspunsul corect la întrebările puse, ţinând seama de caracteristicile fenomenului analizat, de condiţiile de lucru. Există mai multe posibilităţi de testare a unei ipoteze, dar de fiecare dată trebuie aleasă acea modalitate care poate oferi un răspuns corect, obiectiv, precis şi cu costuri cât mai mici la întrebarea pusă.

Proiectul cercetării organizează investigaţia, îi impune anumite cerinţe. Prin proiect se stabilesc condiţiile care trebuie respectate pe parcursul cercetării pentru a se putea obţine rezultate cu valoare ştiinţifică. El ar putea fi privit ca un ansamblu de instrucţiuni privind desfăşurarea cercetării. În cadrul proiectului, Kerlinger (1973) a inclus planul, strategia şi structura. Planul este schema generală sau programul de cercetare; în cadrul lui se specifică succesiunea etapelor, ceea ce trebuie făcut de la schiţarea ipotezei şi până la formularea concluziilor. Strategia precizează cum se vor atinge obiectivele. Designul reprezintă structura cercetării, modul particular de integrare a elementelor principale ale proiectului de cercetare – eşantioanele sau grupurile, măsurătorile, procedura sau programele, metodele de repartizare a subiecţilor, a tratamentelor – pentru a se putea obţine un răspuns corect la întrebările formulate la începutul cercetării (Trochim, 2010).

Winer (1962) a specificat câteva dintre caracteristicile unui bun design al cercetării:

– analiza rezultatelor obţinute prin aplicarea designului trebuie să ducă la obţinerea de informaţii lipsite de ambiguitate referitoare la toate obiectivele principale ale studiului; el trebuie să asigure o evaluare nedistorsionată a fenomenelor;

– designul şi presupunerile pe care se bazează el trebuie să fie conforme naturii datelor;

– prin aplicarea lui trebuie să se poată obţine maximum de informaţii cu privire la scopul cercetării cu un efort minim;

– designul trebuie să fie fezabil, aplicabil în condiţiile existente.

Fiecare design impune anumite condiţii şi dacă acestea pot fi satisfăcute există garanţia că inferenţele vor fi valide (Winer, 1962).

Designul studiilor experimentale

Modelul ideal al oricărei cercetări ştiinţifice este cel experimental. Numai studiile experimentale riguros concepute şi realizate permit stabilirea unor relaţii cauzale între fenomene.

Într-un experiment cercetătorul manipulează una sau mai multe **variabile independente** (stimul, tratament) şi analizează efectele acestei manipulări asupra uneia sau mai multor **variabile dependente** (reacţie, răspuns, rezultat), controlând influenţa altor categorii de variabile. Influenţa variabilei independente asupra celei dependente poate fi mediată de o serie de **moderatori** care explică procesele care intervin între aplicarea tratamentului şi rezultat.

Pentru a se putea verifica într-o manieră riguroasă efectul variaţiei variabilei independente asupra celei dependente, este necesar ca designul cercetării să excludă sau să minimizeze posibilitatea ca rezultatele să fie determinate de acţiunea altor variabile decât cele care fac obiectul studiului. În acest scop se folosesc proceduri de control a influenţei unor variabile externe asupra rezultatului; este vorba de factori nedoriţi, perturbatori, a căror acţiune s-ar putea confunda cu cea a variabilei independente, distorsionând rezultatele. Designul trebuie să cuprindă şi modalităţi de reducere a erorilor experimentatale.

În cadrul cercetării experimentale se urmăreşte verificarea relaţiei cauzale presupuse prin ipoteză. Principala problemă care trebuie rezolvată atunci când se studiază o relaţie cauzală este cea a **validităţii interne**. Trebuie să se asigure corectitudinea inferenţei privind relaţia cauzală. Pentru aceasta este necesar să se stabilească dacă modificările observate la nivelul variabilei dependente pot fi atribuite cauzei presupuse – variabila independentă – şi nu altor cauze posibile. Pentru a se putea formula concluzii valide, este important să se reducă posibilitatea formulării unor „explicaţii alternative" plauzibile ale rezultatului.

Criteriile folosite în mod curent pentru afirmarea prezenţei unei relaţii cauzale sunt: precedenţa temporală, covariaţia celor două variabile, absenţa altor explicaţii plauzibile (Trochim, 2010). Primele două criterii sunt uşor de îndeplinit: tratamentul se aplică înainte de a i se măsura efectele, se pot compara rezultatele în condiţiile aplicării şi neaplicării tratamentului. În legătură cu cel de al treilea criteriu, este important ca designul cercetării să fie conceput în aşa fel încât să se reducă posibilitatea explicării rezultatului prin acţiunea altor factori decât cei care fac obiectul studiului.

Există mai multe tipuri de factori care pot afecta validitatea internă; asemenea facori au fost numiţi **„ameninţări"** la adresa **validităţii interne**, pentru că prin acţiunea lor lasă loc unor explicaţii alternative plauzibile ale rezultatului. Shadish şi

colab. (2002) au enumerat principalii factori care pot afecta validitatea internă a unei cercetări:

– **selecţia:** diferenţele sistematice dintre caracteristicile subiecţilor din grupurile studiate se pot asocia cu rezultate variate;

– **istoricul:** evenimentele care au intervenit concomitent cu aplicarea tratamentului pot să influenţeze rezultatul;

– **maturizarea:** modificările naturale apărute de-a lungul timpului se pot confunda cu efectele tratamentului;

– **regresia:** scorurile cu valori extreme la evaluarea iniţială au tendinţa de a se apropia de valorile medii la evaluările ulterioare;

– **ieşirea prematură** din studiu a unor subiecţi, dacă aceasta este corelată cu tratamentul;

– **testarea:** evaluarea iniţială poate afecta scorurile la evaluările ulterioare prin sensibilizare, ca efect al exerciţiului, al oboselii;

– **măsurarea:** modificarea modului de evaluare pe parcursul timpului sau în funcţie de condiţii; de exemplu, folosirea unor forme „paralele" ale instrumentelor de măsurare la evaluările repetate, forme care nu sunt însă echivalente;

– **efectele interactive:** influenţa unei intervenţii poate depinde de caracteristicile altui tratament.

Este posibil ca aceste „ameninţări" să acţioneze cu intensităţi sau cu rate diferite în grupurile de lucru, astfel încât să apară efecte: **selecţie-istoric** (un eveniment intervenit între prima şi ultima evaluare poate să fie resimţit în mod diferit în grupurile de lucru), **selecţie-maturizare** (rate diferite ale modificărilor naturale apărute în grupurile de lucru), **selecţie-testare** (efect diferenţiat al factorilor de testare în grupuri), **selecţie-regresie, selecţie-ieşire din studiu, selecţie-măsurare.**

Folosirea unui design cu cel puţin două grupuri, unul experimental, în care se aplică tratamentul şi altul de control, în care nu se aplică tratamentul permite controlarea efectelor celor mai multor „ameninţări", cu condiţia ca grupurile să fie comparabile, echivalente. Randomizarea este modalitatea prin care se pot obţine grupuri comparabile. Ea permite controlarea concomitentă a acţiunii tuturor variabilelor externe, a „ameninţărilor".

Randomizarea presupune: *1.* extragerea aleatoare a eşantionului, *2.* repartizarea aleatoare a subiecţilor în grupuri şi *3.* distribuirea aleatoare a tratamentelor aplicate în grupurile astfel formate. Grupurile care se obţin în urma randomizării sunt egalizate statistic pe toate variabilele care ar putea să distorsioneze rezultatul. Dacă se aplică randomizarea şi dacă numărul de subiecţi incluşi în studiu este destul de mare pentru a se putea obţine echivalenţa probabilistă dorită, atunci experimentul are o bună validitate internă. În cazul existenţei echivalenţei probabiliste se poate şti cu precizie care este probabilitatea ca grupurile să se diferenţieze între ele din pură întâmplare (Trochim, 2006). Dintre toate tipurile de studii, designul studiilor experimentale asigură cea mai bună validitate internă pentru că prezenţa randomizării permite controlarea efectelor diferitelor tipuri de factori care ar putea să o „ameninţe".

În lipsa randomizării se mai pot aplica alte proceduri prin care se poate controla influenţa variabilelor externe asupra rezultatului:

– introducerea variabilei externe în structura cercetării ca variabilă independentă. Pe această cale se pot obţine mai multe informaţii privind efectele acestei variabile şi ale interacţiunii ei cu alte variabile;

– eliminarea variaţiei pe acea variabilă externă care ar putea să influenţeze variabila dependentă, selectând numai subiecţi care aparţin unui singur nivel sau subtip al acesteia; de exemplu se includ în studiu numai bolnavii schizofreni aflaţi la debutul bolii, numai pacienţi netrataţi anterior, numai subiecţi cu un anumit nivel de instruire etc. Subiecţii sunt aleşi în aşa fel încât ei să fie cât mai omogeni posibil pe variabila al cărei efect presupus se doreşte a fi controlat. Criteriile de includere şi de excludere servesc acestui scop. Această procedură de control are dezavantajul că limitează posibilitatea de generalizare a rezultatelor;

– împerecherea subiecţilor din grupul experimental şi din cel de control pe factorii externi. Egalizarea grupurilor controlează efectele variabilelor externe prin introducerea lor în designul cercetării. Pentru ca această procedură să fie eficientă este necesar ca variabilele pe care se face egalizarea să fie destul de strâns corelate cu variabila dependentă. Atunci când coeficientul de corelaţie este mai mare de 0,50-0,60, egalizarea contribuie la reducerea erorilor şi la creşterea preciziei. Egalizarea are limitele ei; dacă numărul de variabile pe care se realizează egalizarea este mare, procesul de selecţie a subiecţilor devine dificil. Egalizarea nu se substituie randomizării, ci se combină cu ea: subiecţii-pereche sunt repartizaţi aleator în grupuri, iar tratamentele sunt distribuite şi ele aleator;

– controlul statistic al influenţei variabilelor externe prin analiza de covarianţă (Kerlinger,1973).

Randomizarea este superioară oricăreia dintre procedurile menţionate pentru că permite controlarea tuturor factorilor externi care pot să influenţeze rezultatul; ea trebuie să fie aplicată ori de câte ori este posibil.

Pentru a se mări probabilitatea evidenţierii efectului variabilei independente este necesar ca acţiunea ei să fie destul de „intensă", astfel încât să apară o diferenţă clară între condiţia experimentală şi cea de control pe variabila studiată. În acelaşi timp se impune minimizarea, anularea sau izolarea influenţei pe care alte variabile, externe, nedorite ar putea să o aibă asupra variabilei dependente şi reducerea erorilor experimentale (Kerlinger, 1973)

Varianţa totală a variabilei dependente este compusă din varianţa determinată de variabilele independente şi din varianţa erorilor experimentale; cu cât aceasta din urmă este mai mică, cu atât creşte şansa evidenţierii efectelor variaţiei sistematice a variabilelor independente studiate. Varianţa asociată erorilor experimentale poate să apară ca urmare a fluctuaţiilor aleatorii, a diferenţelor dintre subiecţi care nu au fost identificate şi controlate, a erorilor de măsurare. Erorile întâmplătoare tind să se compenseze şi media lor se apropie de zero pe măsura creşterii volumului eşationului.

Minimizarea varianţei erorilor se poate obţine reducând erorile de măsurare; una dintre căi poate fi folosirea unor instrumente de evaluare cu o fidelitate cât mai bună.

În cadrul cercetării ipoteza este verificată pe un grup restrâns de persoane, pe un eşantion din populaţia respectivă. Pentru ca rezultatele care se obţin în urma cercetării să poată fi generalizate la nivelul întregii populaţii, asigurându-se astfel **validitatea externă** a studiului, este necesar ca principalele caracteristici ale populaţiei să se regăsească la nivelul eşantionului; altfel spus eşantionul trebuie să fie reprezentativ pentru populaţia respectivă.

Un bun design asigură atât validitatea internă a studiului, cât şi pe cea externă sau cu alte cuvinte permite evaluarea relaţiei afirmate prin ipoteza de cercetare şi posibilitatea de generalizare a rezultatelor la nivelul populaţiei din care a fost extras eşantionul.

Kerlinger (1973) a sintetizat cerinţe care ar trebui avute în vedere la proiectarea modului de realizare a cercetării:

– obţinerea unui răspuns corect la întrebările puse şi verificarea riguroasă a ipotezei de cercetare;

– controlarea acţiunii variabilelor, atât a celor menţionate în ipoteza de cercetare, cât şi a celor care nu fac obiectul studiului. Pentru aceasta randomizarea trebuie inclusă în proiectul cercetării sub toate cele trei componente ale ei: selecţia aleatoare a subiecţilor, repartizarea lor aleatoare în grupuri, distribuirea aleatoare a tratamentelor în grupurile formate. Dacă subiecţii nu pot fi selectaţi aleator, este indicat ca măcar repartizarea lor în grupuri şi distribuirea tratamentelor să se facă aleator. Dacă nu este posibilă nici repartizarea aleatoare a subiecţilor, ar trebui ca măcar distribuirea tratamentelor să se facă aleator. Randomizarea este un principiu de bază al statisticii şi se recomandă ca ea să fie aplicată ori de câte ori este posibil;

– generalizarea rezultatelor pe alte grupuri de subiecţi şi în alte condiţii. Pentru ca rezultatele să poată fi generalizate este necesar ca studiul să fie reprezentativ în privinţa subiecţilor, variabilelor, cadrului spaţio-temporal.

De-a lungul timpului s-au definit câteva designuri generale ale cercetărilor. Astfel de designuri pot fi folosite în cercetări diferite din punct de vedere al conţinutului, dar cu o structură similară. Într-o cercetare concretă se poate folosi un design clasic, o adaptare a lui sau un design nou. Designul specifică procedurile care trebuie folosite pe parcursul cercetării pentru a se putea obţine rezultate corepunzătoare din punct de vedere ştiinţific. Dacă cercetarea este bine concepută, atunci există premisele obţinerii unor răspunsuri corecte la întrebările puse; dacă ea este prost concepută s-ar putea ca rezultatele obţinute să fie lipsite de valoare, iar eforturile depuse pentru realizarea ei să fie inutile.

Se pot distinge două mari categorii de **designuri**:

– **intergrupuri** sau cu **grupuri paralele**, în care fiecare subiect este repartizat aleator într-o singură condiţie experimentală;

– **intragrup** în care tratamente diferite se aplică succesiv pe acelaşi grup de subiecţi.

Designurile cu grupuri paralele presupun existenţa a cel puţin două grupuri de lucru: unul experimental şi altul de control. Repartizarea subiecţilor în grupurile de lucru şi distribuirea tratamentelor în grupuri se face aleator.

În funcţie de relaţia dintre grupurile de lucru se disting modele cu:

– **grupuri independente** – repartizarea subiecţilor selecţionaţi în cele două grupuri se face aleator;

– **grupuri corelate** – se alcătuiesc perechi de subiecţi cu caracteristici similare pe variabilele externe care ar putea să influenţeze rezultatele şi apoi fiecare membru al unei perechi este repartizat aleator în unul dintre grupuri.

Designurile cu grupuri paralele independente pot fi aplicate într-o gamă largă de situaţii. Sunt modelele cele mai des folosite în faza de testare clinică a unor noi medicamente. Ele au avantajul că permit repartizarea inegală, dar aleatoare a subiecţilor în grupuri, astfel încât un număr mai mare de pacienţi să poată beneficia de pe urma administrării substanţei active.

Modelele paralele cu împerechere au avantajul de a reduce variabilitatea datelor prin eliminarea diferenţelor interindividuale. În astfel de situaţii numărul de cazuri necesar pentru obţinerea puterii dorite poate fi mai mic, durata cercetării mai scurtă şi costurile mai reduse. Stabilirea variabilelor care ar putea să influenţeze rezultatele şi pe care ar trebui să fie egalizate grupurile poate fi uneori destul de dificilă. Atunci când numărul de covariaţi este mare modelul este greu de aplicat.

Designul încrucişat cu replicare este un subtip de design intergrupuri în cadrul căruia, pe parcursul desfăşurării cercetării, se fac inversări ale condiţiei aceluiaşi grup de subiecţi: grupul de subiecţi în care s-a aplicat iniţial tratamentul poate deveni ulterior grup de control şi invers. O astfel de inversare se poate repeta de mai multe ori. Astfel de modele permit controlarea influenţei mai multor tipuri de factori, fapt ce contribuie la o mai bună validitate internă. Se pot urmări efectele întreruperii aleatoare a tratamentului, dar şi cele ale repetării aleatoare a tratamentului.

Gradul de complexitate al designului depinde de numărul de variabile independente şi dependente. Designul cel mai simplu include o singură variabilă independentă, eventual cu mai multe trepte sau intensităţi şi o singură variabilă dependentă. Influenţa variabilei independente asupra celei dependente este analizată prin comparaţia evaluărilor realizate înainte (pretestare sau pe scurt pretest) şi după (postestare sau posttest) acţiunea variabilei independente; este designul clasic **pretest-posttest**.

Atunci când se studiază influenţa simultană a mai multor variabile independente asupra unei variabile independente este vorba de **designuri factoriale.** Fiecare variabilă independentă reprezintă un factor distinct. În cadrul aceluiaşi factor pot exista mai multe trepte, corepunzând unor intensităţi diferite (doze) ale aceleiaşi variabile independente. Specificarea designului experimental se face prin intermediul cifrelor: un design cu 3 factori, dintre care primii doi factori au câte 2 trepte, iar cel de al treilea factor are 3 trepte, se reprezintă sub forma 2 × 2 × 3. Pentru prelucrarea

datelor obţinute prin folosirea unor astfel de designuri se foloseşte analiza de varianţă. Designurile factoriale au mai multe avantaje: se pot controla mai bine efectele mai multor variabile şi ale interacţiunilor dintre ele, sunt mai eficiente, reducând numărul studiilor independente care ar trebui realizate pentru a se analiza efectele separate ale fiecărei variabile, asigură o mai mare flexibilitate în examinarea efectelor variabilelor independente. Atunci când există mai multe variabile independente şi mai multe variabile dependente, se apelează la metode statistice de analiză multivariată.

Pentru a se putea controla influenţa posibilă a unor factori externi asupra variabilei dependente se utilizează **designuri de covarianţă** (*covariance design*). Factorii externi sunt incluşi în design în calitate de covariaţi şi influenţa lor va fi controlată statistic prin analiza de covarianţă. Aceşti factori externi sunt evaluaţi înainte de acţiunea variabilei independente. Evaluările variabilei dependente (rezultatului) vor fi „ajustate" în funcţie de influenţa covariaţilor, „eliminându-se" astfel influenţa efectelor lor asupra variabilei dependente.

În cazul **designului intra-grup** analiza influenţei variabilei independente se realizează pe acelaşi grup de subiecţi. Se fac evaluari pre- şi post-tratament şi fiecare caz este comparat cu el însuşi. Rezultatele pot fi influenţate de ordinea administrării tratamentelor, de modificarea stării subiectului, a condiţiilor de lucru. Validitatea internă poate fi influenţată de acţiunea unor factori precum: maturizarea, istoricul, testarea, interacţiunea efectelor. Pentru a se controla efectului ordinii de administrare a tratamentelor se folosesc designuri încrucişate în care aplicarea tratamentelor este contrabalansată.

În continuare sunt descrise succint câteva tipuri de designuri care pot fi aplicate în diverse cercetări, folosind prezentările făcute de Kerlinger (1973), Issac (1979), Krauth (2000), Trochim (2010).

Raportarea grupului experimental la grupul de control, cu randomizarea repartizării subiecţilor în cele două grupuri.

Campbell (1959) considera că trebuie să existe cel puţin o comparaţie formală pentru a se putea vorbi de o minimă informaţie ştiinţifică. Forma cea mai generală prin care se realizează această cerinţă într-o cercetare este comparaţia efectelor obţinute în cazul aplicării şi neaplicării unui tratament (termenul este folosit în sensul lui statistic de intervenţie de orice fel aplicată în condiţii controlate asupra unui grup de subiecţi în vederea stabilirii efectelor ei). Aceasta presupune constituirea a cel puţin două grupuri, unul în care se aplică tratamentul, **grupul experimental**, şi un altul în care tratamentul nu se aplică deloc sau se aplică într-o altă formă, **grupul de control**. Modelul cel mai simplu va implica existenţa a două grupuri de subiecţi. Repartizarea aleatoare a subiecţilor în aceste grupuri va permite controlarea acţiunii variabilelor externe, nedorite, condiţie importantă pentru asigurarea validităţii interne. Dacă şi selecţia eşantionului din populaţia generală s-a făcut aleator, studiul va avea şi o bună validitate externă. În cazul selecţiei nealeatoare a eşantionului se impune validarea rezultatelor obţinute prin studii ulterioare pe alte loturi. Kerlinger (1973) a

enumerat câteva dintre avantajele acestui model: asigură un bun control al variabilelor care influenţează rezultatele, este flexibil, putând fi extins prin includerea mai multor grupuri sau a mai multor variabile, este elegant sub aspect statistic şi probabilistic. Cele două calităţi principale ale modelului sunt existenţa grupului de control, fapt ce permite analiza comparativă a rezultatelor, şi randomizarea care asigură similaritatea grupurilor.

În studiile de psihofarmacologie se foloseşte un tip particular de grup de control pentru testarea eficacităţii unui tratament: grupul *placebo*. În acest grup se administrează o substanţă neutră din punct de vedere farmacodinamic, simulându-se intervenţia terapeutică. Eventuala schimbare pe care administrarea unei asemenea substanţe o introduce în condiţia pacientului este cunoscută sub numele de „efect placebo"; apariţia acestui efect poate fi determinată de factori multipli: particularităţile pacientului, tipul de tulburare, relaţia terapeutică, caracteristicile produsului administrat.

În actul terapeutic ambii participanţi, pacientul şi medicul, vin cu aşteptări şi atitudini specifice, particulare privind acţiunea unui anume tip de intervenţie; este de presupus că acestea vor influenţa modul lor de evaluare a răspunsului terapeutic. Ei pot să prefere un anume tip de tratament, pot să aibă păreri diferite privind eficacitatea sau lipsa de eficacitate a unui tratament dat şi astfel pot introduce, intenţionat sau nu, distorsiuni în evaluarea efectelor. De aceea, în studiile în care se analizează eficacitatea unor noi tratamente este important ca persoanele care sunt implicate în evaluarea răspunsului şi în prelucrarea rezultatelor să nu cunoască apartenenţa fiecărui caz la grupul experimental sau la cel de control. Se aplică în acest scop proceduri de mascare sau de evaluare „oarbă" (*blinding*). În studiul simplu orb, fie pacientul, fie evaluatorul nu ştiu dacă substanţa administrată este una activă farmacologic sau un *placebo*. Într-un studiu dublu orb atât pacientul, cât şi evaluatorul nu pot identifica apartenenţa la un grup sau altul, iar în studiul triplu orb nici pacientul, nici evaluatorul, nici ceilalţi membri implicaţi în mod direct în realizarea cercetării nu cunosc modul în care se face alocarea tratamentelor.

Pentru a se asigura validitatea internă a studiului este necesară nu numai existenţa grupului de control, ci şi evaluarea cazurilor din acest grup în aceleaşi condiţii – spaţiale, temporale, de procedură – ca şi în grupul experimental. O formă de control mai puţin recomandată, dar folosită destul de frecvent în studiile clinice, este aşa-numitul control istoric (Chow şi Liu, 1998), în care evaluarea actuală a efectelor unui tratament este raportată la datele anterior obţinute, pe acelaşi grup de pacienţi sau pe alte grupuri de pacienţi care au primit acelaşi tip de tratament sau tratamente comparabile. Diferenţele dintre grupuri în privinţa condiţiilor de evaluare rămân necontrolate printr-o astfel de procedură.

Raportarea grupului experimental la grupul de control cu împerecherea subiecţilor

În astfel de studii subiecţii sunt apariaţi pe una sau mai multe variabile care ar putea să influenţeze rezultatele şi apoi membrii aceleiaşi perechi sunt repartizaţi

aleator în grupul experimental şi în cel de control, iar tratamentele sunt distribuite şi ele aleator în cele două grupuri. Un caz particular al acestui tip de model este reprezentat de situaţia în care fiecare subiect este raportat la el însuşi în calitate de control. Astfel de situaţii apar atunci când se compară: 1. rezultatele în condiţiile aplicării şi neaplicării unui aceluiaşi tratament pe un grup de pacienţi; 2. efectele unor tratamente diferite care se aplică succesiv pe acelaşi grup de subiecţi. Comparaţia unui subiect cu el însuşi este teoretic forma cea mai bună de control pentru că efectele tuturor variabilelor externe legate de caracteristicile subiecţilor sunt controlate. Rămân necontrolate „ameniţările" la adresa validităţii interne legate de maturizare, istoric, testare.

Comparaţia evaluărilor pre- şi post-tratament, grup de control prezent

Subiecţii sunt repartizaţi aleator în grupul experimental şi în cel de control şi sunt testaţi anterior aplicării tratamentului pentru a se verifica similaritatea lor. După aplicarea tratamentului, grupurile sunt din nou evaluate pe variabila dependentă. Se procedează apoi la comparaţia valorii diferenţelor dintre scorurile pre- şi post-tratament în cele două grupuri, pentru a se stabili dacă aplicarea tratamentului se asociază cu o schimbare mai pronunţată în grupul experimental decât în cel de control. Modelul poate fi extins pentru a se studia efectele mai multor valori ale variabilei independente. Prin existenţa grupului de control se poate stabili dacă efectul constatat în grupul experimental este determinat de tratamentul aplicat sau de acţiunea unor variabile externe, a unor factori temporali, precum evoluţia naturală, maturizarea, evenimentele de viaţă etc. Dacă astfel de factori acţionează într-unul dintre grupuri, este de aşteptat ca ei să-şi facă simţită prezenţa în acelaşi mod şi în celălalt grup, având în vedere faptul că grupurile au fost egalizate prin repartizarea aleatoare. Dacă există diferenţe semnificative între grupuri, este de presupus că ele sunt determinate de manipularea variabilei independente specificate prin ipoteză.

Pentru a se controla şi alte surse posibile de variaţie a rezultatelor este necesar ca evaluarea subiecţilor din cele două grupuri să se realizeze în aceleaşi condiţii spaţio-temporale, cu aceleaşi proceduri de examinare, aplicate de aceiaşi evaluatori sau de evaluatori antrenaţi în prealabil pentru a se ajunge la evaluări concordante.

O astfel de cercetare se desfăşoară de-a lungul unei anumite perioade de timp în cursul căreia o parte dintre subiecţi pot părăsi studiul din diverse motive, frecvenţa acestor ieşiri din studiu putând să varieze în grupurile de lucru. Este necesar să se controleze efectele ratelor diferenţiate de mortalitate sau de părăsire a studiului din alte cauze. Trebuie să se verifice dacă ieşirea din studiu este selectivă, manifestându-se în special pentru anumite categorii de pacienţi. Într-un asemenea caz grupurile rămase nu mai sunt comparabile şi acest fapt poate să influenţeze rezultatele; de exemplu, dacă vor ieşi din studiu în special cazurile cu o simptomatologie mai severă, atunci s-ar putea ca tratamentul să pară mai eficace decât este în realitate.

În unele cazuri pretestarea poate sensibiliza subiecţii în legătură cu o anumită categorie de probleme şi acest fapt poate modifica modul în care ei vor răspunde ulterior la tratament; se vorbeşte în acest caz de măsurători „reactive". Existenţa grupului de control permite controlarea acestei influenţe asupra răspunsului. Prezenţa unui astfel de efect poate ridica unele probleme de generalizare a rezultatelor. Modelul permite şi controlarea efectelor apărute ca urmare a includerii în studiu sau a celor legate de procedura de testare.

În cercetările care presupun evaluări repetate ale aceluiaşi grup de subiecţi trebuie să se ţină seama şi de un alt efect posibil, cel de regresie, exprimat prin tendinţa scorurilor derivate la retestare de a regresa către medie. Efectul se manifestă prin tendinţa scorurilor iniţial scăzute de a creşte la a doua evaluare şi prin tendinţa de scădere la retestare a scorurilor iniţial mari, atunci când de fapt nu se produce nicio schimbare reală la nivelul variabilei dependente. Efectul regresiei statistice poate fi controlat atunci când subiecţii cu scorurile extreme sunt distribuiţi aleator în cele două grupuri. Dacă repartizarea subiecţilor în grupurile de lucru se face aleator, efectul regresiei, chiar dacă este prezent, este de aşteptat să se manifeste în acelaşi mod în ambele grupuri.

O altă problemă care se pune în astfel de studii este cea a modului de prelucrare a datelor. De obicei se aplică analiza de varianţă pentru a se compara diferenţele dintre scorurile pre- şi post-tratament în cele două grupuri. Este necesar însă ca efectul tratamentului să fie destul de puternic pentru a putea fi pus în evidenţă printr-o astfel de analiză. Diferenţa dintre scoruri poate oferi mai puţine informaţii decât valorile scorurilor pe baza cărora ea a fost calculată; valoarea ei poate să fie nesemnificativă, chiar atunci când efectul este prezent. Având în vedere aceste limite, s-a propus folosirea rezidualilor din ecuaţia de regresie pentru comparaţia celor două grupuri; se foloseşte ecuaţia de regresie pentru predicţia scorurilor posttratament pe baza scorurilor pretratament şi apoi se scad scorurile prezise din scorurile postratament. Se testează apoi diferenţele dintre mediile acestor valori reziduale printr-o analiză de varianţă obişnuită.

Prezenţa grupului de control şi repartizarea aleatoare a subiecţilor în grupurile experimentale, caracteristici definitorii ale acestui model, îi asigură validitatea internă. Se obţin astfel grupuri similare pe variabilele externe, se controlează efectele factorilor temporali care intervin între prima şi a doua testare, precum şi efectele de regresie statistică şi de selecţie-sensibilizare. Modelul nu permite testarea interacţiunii dintre evaluarea iniţială şi tratamentul aplicat. Dacă pretestarea sensibilizează în vreun fel subiecţii, atunci posibilitatea de generalizare a rezultatelor poate fi afectată. Chiar dacă modelul permite controlarea acţiunii factorilor temporali, a evoluţiei, a maturizării asupra rezultatelor, prezenţa unor astfel de efecte poate reduce validitatea externă a studiului. Intervenţia unor evenimente neprevăzute între prima şi a doua testare poate face ca subiecţii să răspundă într-un mod particular, diferit de cel care ar fi apărut în condiţii obişnuite. Dacă subiecţii ştiu că sunt incluşi într-o cercetare, s-ar putea ca ei să reacţioneze într-o manieră deosebită; de aceea

este de dorit, pe cât este posibil, ca ei să nu cunoască acest lucru; de asemenea, ei trebuie să fie investigaţi în mod similar, indiferent de apartenenţa lor la un grup sau altul (Kerlinger, 1973; Issac, 1979).

Există câteva variante simplificate ale modelului prin care se compară evaluărilor pre- şi post-tratament, fiecare din ele cu limitele ei specifice:

– *simularea comparaţiei pre- şi post-tratament: se menţine repartizarea* aleatoare în grupuri, dar se reduce numărul de evaluări. În fiecare grup se realizează câte o singură evaluare: la momentul unu, pretratament, este evaluat numai grupul de control, iar la momentul doi, post-tratament, este evaluat numai grupul experimental. Se compară evaluarea pre-tratament din grupul de control cu evaluarea post-tratament din grupul experimental, în vederea aprecierii efectului tratamentului. O astfel de comparaţie este justificată prin existenţa unor grupuri egalizate, obţinute în urma aplicării procedurii de repartizare aleatoare. Această variantă nu controlează însă efectele evenimentelor externe care pot să intervină între cele două evaluări şi utilizarea ei ar trebui restrânsă numai pentru situaţiile în care intervenţia terapeutică nu se poate aplica decât o singură dată;

– eliminarea evaluării pre-tratament în ambele grupuri: subiecţii sunt repartizaţi aleator în cele două grupuri, dar fără a fi testaţi anterior aplicării tratamentului. După administrarea tratamentului în grupul experimental, se procedează la evaluarea ambelor grupuri pe variabila dependentă şi se compară rezultatele. Se consideră că prin repartizarea aleatoare a subiecţilor în grupuri se asigură similaritatea grupurilor la luarea în studiu. Se poate estima probabilitatea ca subiecţii repartizaţi aleator să difere din pură întâmplare. Modelul controlează, dar nu măsoară efectele evenimentelor care pot să intervină de la luarea în studiu şi până la evaluarea rezultatelor. O asemenea variantă a modelului se aplică atunci când pretestarea nu se poate realiza pentru că este prea costisitoare sau pentru că are unele efecte nedorite, inclusiv acela de a interacţiona cu rezultatul

Comparaţia evaluărilor pre- şi post-tratament cu folosirea a două grupuri de control

Singura deosebire faţă de modelul anterior, cu care are multiple asemănări, este introducerea unui al doilea grup de control în care se aplică acelaşi tratament ca şi în grupul experimental. În acest grup nou nu se face însă o evaluare pre-tratament. Modelul permite evaluarea şi controlarea efectului de interacţiune dintre pretestare şi răspunsul la tratament.

Comparaţia evaluărilor pre- şi post-tratament cu folosirea a trei grupuri de control (modelul lui Solomon).

În plus, faţă de modelul anterior, apare un al treilea grup de control în care nu se aplică niciun tratament, realizându-se o singură evaluare, în acelaşi moment şi în aceleaşi condiţii ca şi la evaluarea post-tratament din celelalte grupuri. Repartizarea subiecţilor în toate cele patru grupuri se face aleator. Acest model combină de fapt două dintre modelele prezentate anterior: cel al comparării evaluărilor pre- şi post-tratament şi modelul raportării grupului experimental la grupul de control. Rando-

mizarea asigură egalizarea grupurilor, echivalenţa lor din punct de vedere statistic. Este un model care permite un bun control al acţiunii diferitelor tipuri de variabile externe, nedorite. Se poate controla efectul variabilelor externe care intervin între cele două evaluări succesive, precum şi efectul posibil de sensibilizare prin evaluarea pre-tratament. Modelul permite şi evaluarea efectului de interacţiune dintre pretestare şi răspunsul la tratament.

Prin combinarea celor două modele distincte se poate realiza o dublă verificare a efectului tratamentului. Evidenţierea repetată a efectului respectiv aduce argumente suplimentare în favoarea validităţii ipotezei de cercetare. În ciuda multiplelor lui avantaje, modelul este dificil de transpus în practică. El implică de fapt realizarea simultană a două studii. De multe ori este greu să se găsească, la un moment dat, un număr suficient de mare de subiecţi, cu un anumit tip de patologie, pentru a se putea forma patru grupuri distincte. Modelul implică şi un anumit grad de dezechilibru: există patru grupuri, dar nu există patru seturi complete de măsurători (Kerlinger, 1973). De obicei, pentru prelucrarea datelor unui astfel de model se aplică o analiză de covarianţă pentru grupurile cu evaluări complete, pre- şi post-tratament, şi se procedează la comparaţia simplă a scorurilor post-tratament în grupurile în care s-a realizat numai această evaluare. Ca o modalitate de prelucrare globală s-a sugerat folosirea unei analize de varianţă factorială 2 × 2, cei doi factori fiind tratamentul şi momentul de timp în care se realizează evaluarea. Printr-o astfel de procedură se poate testa şi interacţiunea dintre pretestare şi efectul tratamentului.

Designurile longitudinale presupun evaluări repetate, atât anterior administrării tratamentului, cât şi după aplicarea lui, acest fapt oferind posibilităţi mai largi de control al variabilelor care pot afecta validitatea internă. Dacă de-a lungul evaluărilor succesive pre-tratament nu se observă diferenţe notabile între valorile medii, este de presupus că efectele factorilor temporali externi, ale regresiei statistice şi ale reactivităţii măsurătorilor sunt mici; în consecinţă, eventuala diferenţă evidenţiată între ultima evaluare pre-tratament şi prima evaluare post-tratament va apărea ca urmare a aplicării tratamentului şi nu a acţiunii altor factori. Printr-un astfel de model se pot controla mai bine efectele selecţiei subiecţilor, ale ieşirilor premature din studiu, ale condiţiilor şi modurilor de evaluare. Numai apariţia bruscă a unor evenimente neaşteptate, care acţionează simultan cu aplicarea tratamentului, poate avea efecte nedorite asupra rezultatelor. Validitatea externă poate fi afectată în cazul în care evaluarea pre-tratament induce unele modificări în urma cărora subiecţii nu mai sunt reprezentativi pentru populaţia din care au fost selectaţi sau atunci când intervin factori de selecţie nealeatoare a subiecţilor.

Designuri longitudinale cu grup de control

Introducerea grupului de control permite controlarea efectelor unor evenimente apărute brusc, concomitent cu aplicarea tratamentului. În rest, modelul are aceleaşi caracteristici ca şi cel anterior, incluzând evaluări repetate pre- şi post-tratament. Evaluările succesive realizate după aplicarea tratamentului permit estimarea persistenţei efectelor tratamentelor.

O variantă uşor modificată a modelului presupune aplicarea tratamentului concomitent în mai multe grupuri egalizate prin randomizare. Subiecţii din toate aceste grupuri sunt testaţi pre-tratament în acelaşi moment, dar evaluarea post-tratament se face la intervale diferite. De la un grup la altul, durata intervalului dintre aplicarea tratamentului şi testare creşte progresiv. Un asemenea model permite minimizarea efectelor evaluărilor succesive ale aceluiaşi grup de subiecţi. Folosirea unui grup de control în care nu se aplică tratamentul permite un bun control al efectelor nedorite care pot să distorsioneze rezultatele.

Studii cvasi-experimentale

Studiile cvasi-experimentale se disting de cele experimentale propriu-zise prin absenţa randomizării; nerepartizarea aleatoare a subiecţilor în grupurile de lucru afectează validtatea lor internă.

Nerecurgerea la randomizare poate fi determinată de mai mulţi factori:

– probleme de ordin etic; atunci când eficacitatea unei proceduri nu este cunoscută designul experimental cu randomizare este cel mai potrivit. În schimb, dacă există deja unele informaţii privind efectele tratamentului, aplicarea lui pe noi grupuri se justifică numai în anumite condiţii; apar probleme de ordin etic şi atunci când se pune problema continuării administrării unui tratament cu eficacitate îndoielnică, dar şi atunci când se restrânge administrarea unuia benefic numai la o parte dintre cazuri;

– dificultatea de aplicare a randomizării în practica clinică curentă; în unele situaţii randomizarea poate să fie considerată prea costisitoare şi se renunţă la aplicarea ei. Alteori, atunci când apar primele indicii ale efectului benefic al unui tratament, creşte „presiunea" de a extinde cât mai repede aplicarea lui, fără a se mai aştepta finalizarea unor studii mai îndelungate bazate pe randomizare;

– existenţa unui număr mic de cazuri; pentru ca randomizarea să asigure un control bun al efectelor nedorite ale unor variabile externe este necesar ca volumul eşantioanelor să fie destul de mare; în caz contrar nu se mai realizează echilibrarea grupurilor pe aceste variabile (Harris şi colab., 2006).

În cadrul studiilor cvasi-experimentale se urmăreşte evaluarea efectelor unui tratament; în acest scop se fac comparaţii în cadrul aceluiaşi grup, între evaluările pre- şi post- tratament (pre- şi post-test) sau se raportează grupul experimental la un grup de control. Cele două grupuri nu sunt echivalente pentru că repartizarea subiecţilor nu se face aleator. În cazul în care comparaţia grupurilor pune în evidenţă diferenţe semnificative, se pune problema explicării lor. Diferenţele pot să apară ca urmare a aplicării intervenţiei, dar şi ca efect al acţiunii unor variabile a căror acţiune a rămas necontrolată în lipsa randomizării. În studiile cvasi-experimentale rămâne deschisă posibilitatea unor explicaţii alternative ale rezultatului. Cercetătorul trebuie să încerce să demonstreze că tratamentul – şi nu alţi factori posibili – este cel care a

determinat efectul înregistrat. Se pune problema validităţii interne a cercetării: în ce măsură se poate infera pe baza datelor obţinute faptul că tratamentul studiat a determinat o modificare a indicatorilor rezultatului.

În cadrul studiilor cvasi-experimentale pot apărea aceleaşi tipuri de „ameninţări" ale validităţii interne ca şi în studiile experimentale: selecţia, istoricul, maturizarea, regresia, ieşirea prematură din studiu, testarea, modificarea modului de măsurare. Uneori poate interveni şi ambiguitatea precedenţei temporale: nu se ştie cu claritate dacă tratamentul a acţionat anterior evaluării rezultatului (Shadish şi colab., 2000). În plus, o serie de acţiuni desfăşurate pe parcursul urmăririi cazurilor pot să influenţeze rezultatele. Poate fi vorba de implementarea unor măsuri ca urmare a eventualei creşteri a costurilor tratamentului sau a frecvenţei efectelor adverse după aplicarea lui (Harris şi colab., 2006).

Multe dintre aceste „ameninţări" pot fi eliminate prin includerea unui grup de control echivalent cu grupul terapeutic; existenţa unor diferenţe între evaluările pre- şi post-test în grupul de control indică faptul că modificarea a fost determinată de alţi factori decât tratamentul aplicat în celălalt grup. Comparaţia mărimii schimbării între pre- şi post-test în cele două grupuri permite aprecierea efectului relativ al tratamentului. Experimentele cu randomizare au o bună validitate internă pentru că grupurile comparate au o echivalenţă probabilistă asigurată prin randomizare. În absenţa randomizării există posibilitatea ca cele două grupuri să nu fie echivalente. Atunci când acele diferenţe dintre grupuri care au existat anterior aplicării tratamentului pot să influenţeze rezultatul, este prezentă eroarea de selecţie.

S-au dezvoltat de-a lungul timpului o serie de designuri ale studiilor cvasi-experimentale care pot să fie aplicate în diferite domenii şi situaţii particulare. Ele pot să fie ordonate din punctul de vedere al creşterii posibilităţii de control ale diferitelor „ameninţări" la adresa validităţii interne în designuri cu: un singur grup, grup de control, serii temporale întrerupte, regresie-discontinuitate. În continuare sunt descrise sintetic caracteristicile câtorva designuri cvasi-experimentale, folosind prezentările făcute de Sadish şi colab. (2002), Harris şi colab. (2006), Trochim (2006). Au fost incluse designurile a căror prezenţă a fost semnalată de Harris şi colab.(2006) în trecerea lor în revistă a studiilor cvasi-experimentale publicate în reviste medicale de-a lungul a patru ani. Sunt prezentate şi câteva designuri care au fost dezvoltate relativ recent (Trochim, 2006) şi care ar putea fi aplicate în cercetările medicale.

Designuri fără grup de control

– ***un singur grup, o singură evaluare realizată după aplicarea tratamentului (post-test).*** Absenţa evaluării pre-test – ca urmare a unor constrângeri impuse de timp, costuri, etc. – şi a grupului de control afectează mult validitatea internă a unor astfel de studii. Cu toate limitele lui, acest design a fost cel mai des folosit în cercetările medicale care au fost trecute în revistă de Harris şi colab. (2006);

– ***un singur grup, pre- şi post-testare.*** Rezultatul este evaluat prin raportarea post-testării la pre-testare. Designul a fost utilizat adeseori în cercetările medicale (Harris şi colab. 2006);

– ***un singur grup, două evaluări la pre-test, o singură evaluare post-test.*** Modelul are avantajul de a putea controla efectul tendinţei scorurilor extreme de a regresa către medie;

– ***un grup, pre- şi post-test, cu o variabilă dependentă neechivalentă suplimentară.*** Este necesar ca variabila primară – evaluată pre-test şi post-test – şi variabila dependentă suplimentară – „de control" – să fie afectate de factori similari, cu excepţia tratamentului. Variabila de „control" trebuie să fie suficient de asemănătoare cu variabila primară, încât să varieze în acelaşi mod în funcţie de diferiţii factori care reprezintă „ameninţări" la adresa validităţii interne, precum istoricul, maturizarea etc., dar, în acelaşi timp, să nu fie afectată de tratament. Dacă după aplicarea tratamentului se observă o modificare numai la nivelul variabilei primare, dar nu şi la nivelul celei „de control", există mai multe argumente pentru a se considera că modificarea observată a apărut ca efect al tratamentului;

– ***designul cu întreruperea tratamentului:*** *după două evaluări post-test decalate în timp, tratamentul este întrerupt şi peste un timp se face o nouă evaluare.* Designul oferă posibilitatea de a se compara rezultatul în cazul aplicării şi neaplicării tratamentului. Se presupune că va apărea o diferenţă între prima şi a doua evaluare post-test ca urmare a întreruprii tratamentului. Se pleacă de la ideea că tratamentul ar putea avea efecte persistente şi de aceea cea de a doua evaluare post-test se face atunci când se presupune că efectele tratamentului iniţial nu mai sunt prezente. Designul pune unele probleme etice legate de întreruperea prematură a unei intervenţii care ar fi putut să fie benefică;

– ***designul cu tratament repetat:*** *după o primă evaluare post-tratament, se întrerupe aplicarea tratamentului pentru o perioadă, apoi se face o nouă evaluare, ulterior se aplică din nou tratamentul şi se face o ultimă evaluare post-tratament.* Prin aplicarea designului se poate demonstra reproductibilitatea asocierii dintre intervenţie şi rezultat. În cadrul acestui design controlul se realizează în raport cu aceiaşi subiecţi, atfel încât el este avantajos atât din punct de vedere statistic, cât şi economic.

Designuri cu grup de control

Este vorba de designuri asemănătoare cu cele din studiile experimentale, cu excepţia faptului că lipseşte randomizarea. De obicei se folosesc grupuri naturale care sunt considerate similare. Grupul în care se aplică tratamentul şi cel de control nu sunt echivalente (repartizarea subiecţilor nu se face aleator); între aceste grupuri pot să existe diferenţe înainte de aplicarea tratamentului.Validitatea internă a unor astfel de studii poate fi afectată de distorsiunea de selecţie. Pentru a se aprecia în ce măsură diferenţa dintre rezultatele înregistrate în cele două grupuri este determinată de aplicarea tratamentului sau de alte variabile, este nevoie să se introducă diferite forme de control.

În forma simplă a acestui tip de design, care presupune o singură evaluare în grupul experimental – pre-test – şi o singură evaluare în grupul de control – post-test –, diferenţele dintre cele două grupuri pe alte variabile nu sunt controlate, iar

validitatea internă este scăzută. Fiind vorba de mai puţine evaluări costurile sunt mai reduse;

– ***design în care există grup de control netratat şi evaluări iniţiale în ambele grupuri.*** Prezenţa evaluărilor iniţiale în ambele grupuri permite aprecierea similarităţii grupurilor; eventualele diferenţe dintre grupuri vor putea fi controlate statistic în analiza finală a rezultatelor;

Designuri cu grup de control netratat şi evaluări duble, pre- şi posttest, în ambele grupuri în acelaşi moment de timp.

– ***design cu grup de control netratat, cu două evaluări anterior tratamentului în ambele grupuri şi o evaluare post-test în ambele grupuri.*** Fiind vorba de grupuri neechivalente este posibil ca subiecţii din grupurile comparate să se diferenţeize între ei pe unele variabile care pot să influenţeze rezultatul. Pretestarea oferă posibilitatea de a se evalua similaritatea grupurilor anterior administrării tratamentului, dar ea nu permite aprecierea măsurii în care ratele schimbărilor care se produc anterior administrării tratamentului sunt similare în ambele grupuri. Dacă maturizarea se produce cu rate diferite în cele două grupuri, acest fapt poate să fie sesizat sub forma schimbării intervenite între prima şi a doua pre-testare. Designul permite controlarea „ameninţării" selecţie-maturizare. Se pot controla şi unele influenţe care variază în funcţie de timp. Designul are o bună validitate internă;

– ***design cu replicări încrucişate.*** Există două grupuri şi trei serii de măsurări. În prima fază se fac pre-testări în ambele grupuri, apoi într-un grup se aplică tratamentul şi ambele grupuri sunt evaluate post-test. Într-o a doua fază, se aplică tratamentul în grupul care a servit iniţial drept grup de control, în timp ce grupul iniţial de tratament devine grup de control. Designul are o structură similară cu cea a versiunii experimentale propriu-zise, de care se deosebeşte numai prin absenţa randomizării. Designul poate proba reproductibilitatea rezultatelor în două grupuri diferite. Are o validitate internă bună. Prin aplicarea lui se asigură şi validitatea externă. Designul respectă şi normele etice prin faptul că tratamentul se aplică tuturor subiecţilor.

Designurile cu serii temporale presupun testări repetate, pre-test şi post-test, la anumite intervale de timp. Scopul este acela de a se determina efectul pe termen lung al tratmentului; numărul de evaluări repetate poate să fie variabil. La un anumit moment dat, seria evaluărilor repetate, realizate la intervale de timp egale, poate fi întreruptă pentru a se administra tratamentul. Evaluările repetate după aplicarea tratamentului permit urmărirea evoluţiei post-tratament. Existenţa unor evaluări multiple pre- şi post-intervenţie permite controlul efectului regresiei către medie. În plus, în afară de variaţia valorilor medii, se poate urmări şi modificarea post-tratament a pantei dreptei care reprezintă evoluţia mediilor. O modificare a valorii mediei indică prezenţa unui efect imediat al tratamentului, iar modificarea pantei semnifică modificarea în timp a acestui efect.

Designurile cu regresie-discontinuitate au fost dezvoltate de Trochim (2006). Forma cea mai simplă a acestei categorii de designuri constă în comparaţii

pretest-posttest în cadrul unor grupuri diferite: în unul se aplică tratamentul (programul), iar celălalt serveşte drept grup de control (comparaţie) (pretest-postest program – *comparison group strategy*). Faţă de designul clasic cu comparaţii pretest-posttest, singura diferenţă se referă la modul de repartizare a subiecţilor în grupuri. Repartizarea în grupul de tratament sau în cel de control se face în funcţie de scorul obţinut de subiecţi la o evaluare realizată anterior aplicării tratamentului: subiecţii cu scoruri mai mici decât o valoare-prag prestabilită sunt repartizaţi într-unul dintre grupuri, iar cei cu scoruri mai mari decât valoarea prag sunt repartizaţi în celălalt grup. Această modalitate de repartizare a subiecţilor în grupuri oferă posibilitatea ca tratamentul să fie aplicat acelor persoane care ar putea să beneficieze cel mai mult de pe urma lui. Astfel, nu mai este nevoie ca o parte dintre subiecţii care ar fi putut să beneficieze de pe urma tratamentului să fie repartizaţi într-un grup de control, numai pentru a se putea evalua eficacitatea tratamentului.

Designul propus de Trochim (2006) se poate aplica pentru comparaţia unor persoane, dar şi a unor instituţii (spitale), sau chiar a unor ţări etc. Termenul de program se referă la un tratament, la o intervenţie etc., ale căror efecte sunt examinate. In versiunea cu două grupuri se compară grupul în care se aplică programul cu grupul în care acesta nu se aplică. Măsura care se foloseşte pentru repartizarea în grupuri poate să fie aceeaşi sau să difere de cea care este utilizată pentru evaluarea eficacităţii. Alegerea valorii-prag în funcţie de care se face repartizarea în grupuri, se poate baza pe criterii clinice (de exemplu, un scor de severitate) sau poate să fie influenţată de resursele disponibile pentru realizarea studiului. Se analizează relaţiile dintre scorurile pre- şi posttest pe variabila folosită pentru evaluarea eficacităţii, separat în fiecare grup. Se derivă liniile de regresie care exprimă aceste relaţii şi se analizează raporturile dintre liniile de regresie corepunzătoare celor două grupuri; existenţa unei discontinuităţi între liniile de regresie corespunzătoare celor două grupuri în dreptul valorii-prag este atribuită efectului tratamentului care a fost aplicat în unul dintre grupuri. În cadrul acestui design efectul tratamentului nu mai este evidenţiat prin diferenţa dintre mediile posttest din cele două grupuri, ci printr-o modificare a relaţiilor pre- post- tratament, în dreptul valorii-prag folosite pentru diferenţierea grupurilor. Efectul se exprimă prin discontinuitatea relaţiilor bivariate în dreptul valoriiprag (Trochim 2006). Pentru interpretarea rezultatelor trebuie să se cunoască natura variabilei pe baza căreia s-a făcut repartizarea şi natura măsurii rezultatului pentru a se putea decide dacă *pattern*-ul distinct al rezultatului indică prezenţa unui efect pozitiv sau negativ (Trochim, 2006).

În studiile experimentale sau cvasi- experimentale clasice se presupune sau se caută dovezi ale echivalenţei grupurlor comparate anterior aplicării tratamentului pentru a se putea atribui diferenţele observate post-tratament acţiunii programului aplicat. În designul cu regresie-discontinuitate se presupune că, în absenţa tratamentului, relaţiile pre- post- sunt echivalente în cele două grupuri. Problema care se pune este aceea de a se cunoaşte şi de a se modela corect relaţiile pre- post-test în cadrul analizei statistice a datelor.

Acest tip de design este încă destul de puţin folosit, cu toate avantajele pe care le prezintă, Trochim (2006) considera că inferenţele bazate pe un astfel de design bine implementat sunt comparabile, din punctul de vedere al validităţii interne, cu cele obţinute prin aplicarea designului experimental randomizat. El a argumentat că rezultatele sunt mai puţin susceptibile de a fi influenţate de „ameninţări" ale validităţii interne precum eroarea de selecţie-maturizare, regresia către medie. În plus, designul permite aplicarea tratamentului acelor persoane care au cea mai mare nevoie de el, fără a elimina aleator pe unele dintre acestea, aşa cum se întâmplă în studiile cu randomizare. Repartizarea subiecţilor în grupuri se poate face în funcţie de scorurile lor pe o variabilă deja existentă în bazele de date curente. Validitatea acestui design depinde în mod direct de măsura în care cercetătorul poate modela relaţia pre- post-test.

Trochim (2006) a discutat şi implicaţiile unui alt design inovativ, cel de potrivire a pattern-urilor (*maching pattern non equivalent dependent variable design*). La designul simplu, cu un singur grup şi cu două variabile, se pot adăuga variabile multiple pentru măsurarea rezultatului, fapt ce îmbunătăţeşte validitatea internă. Sunt necesare mai multe variabile pentru evaluarea rezultatului şi o teorie prin care să se explice cum va fi influenţată (de la slab la puternic) fiecare variabilă-rezultat de către programul aplicat. Se compară expectaţiile teoretice cu modificările pre-posttest observate pe fiecare variabilă-rezultat. Se examinează corespondenţa dintre rezultatul expectat şi cel observat prin comparaţia ordonării expectate a rezultatelor cu ordonarea observată.

Validitatea internă a acestui tip de design este bună. Numai factorii care ar putea să determine un *pattern* asemănător – de exemplu maturizarea sau istoricul – ar putea reprezenta „ameninţări" ale validităţii interne (Trochim, 2006). Cu cât modelul prezis este mai complex, cu atât scade probabilitatea ca el să fie reprodus de alţi factori. Pe de altă parte, cu cât modelul este mai complex, cu atât scade şi probabilitatea ca el să se potrivească în întregime datelor.

Trochim (2006) a subliniat faptul că dezvoltarea modelului teoretic poate să contribuie la îmbunătăţirea validităţii de construct a studiului. Acest design se poate cupla cu designul experimental propriu-zis sau cu designul cvasiexperimental cu grup de control pentru a se obţine o validitate internă cât mai bună. După părerea lui Trochim (2006), acest tip de design deschide calea unei noi abordări în evaluarea relaţiilor cauzale, una care implică formularea unor explicaţii amănunţite înainte de aplicarea programului şi specificarea relaţiilor dintre constructe. Ar fi vorba de un model cauzal mai complex decât cel corepunzător studiilor obişnuite cu grup de control.

Harris şi colab. (2002) au trecut în revistă studiile medicale publicate în literatura de specialitate pe o perioadă de patru ani. Ei au găsit 25 de studii cvasiexperimentale în cadrul cărora s-au identificat 22 de designuri diferite; acestea au făcut parte numai din primele două categorii prezentate: fără grup de control şi cu grup de control. In cele mai multe studii (15) designul nu a inclus un grup de control.

Studii observaţionale

Studiul observaţional a fost definit ca o „metodă de cercetare prin care se fac inferenţe privind efectele posibile ale unei expuneri asupra unui rezultat specificat, în absenţa intervenţiei investigatorului" (*Merriam-Webster Online Dictionary*, 2010). Cercetătorul nu impune tratamentele sau procedurile ale căror efecte le studiază, nu repartizează aleator subiecţii în grupurile de lucru (Cochran 1965). Necontrolarea de către cercetător a acestor aspecte poate să fie determinată de mai mulţi factori: considerente de ordin etic, imposibilitatea de a influenţa expunerea, frecvenţa scăzută a efectelor urmărite.

O mare parte a cercetării biomedicale este observaţională (von Elm şi colab., 2008). Designurile observaţionale se regăsesc frecvent în cercetările asupra factorilor etiologici sau în cele în care se urmăresc efectele adverse sau întârziate ale unor intervenţii terapeutice (Papanikolaou şi colab., 2006). Astfel de studii reprezintă forma obişnuită de raportare a observaţiilor făcute în practica medicală curentă.

Trei designuri ale studiilor observaţionale sunt mai des întâlnite în literatura medicală: caz-control, transversale, pe cohorte.

Designul studiilor observaţionale include două grupuri: unul în care se aplică tratamentul ale cărui efecte sunt urmărite şi un altul, de control, în care nu se aplică procedura. Tratamentul poate fi un program, o intervenţie care este aplicată sau a cărei aplicare se sistează în grupul studiat.Variabila care este măsurată anterior aplicării tratamentului şi care nu este afectată de aplicarea lui este numită covariat. Rezultatul este variabila care se măsoară după aplicarea tratamentului şi care poate fi afectată de acesta. Efectul determinat de tratament se stabileşte pe baza comparării rezultatului măsurat în grupul în care s-a aplicat tratamentul cu rezultatul potenţial, dar neobservat care ar fi putut să apară în urma unui tratament alternativ (Rubin, 1974). Efectul astfel definit este uneori denumit contra-faptic (*counterfactual*), în sensul că se compară ceea ce i se întâmplă subiectului sub tratament cu ceea ce i s-ar fi putut întâmpla în cazul aplicării altui tratament (Rosenbaum, 2005). Fiecare subiect este observat fie atunci când i se aplică tratamentul, fie în situaţia în care serveşte drept control, dar nu în ambele ipostaze şi în aceste condiţii procedura obişnuită de măsurare a efectului cauzal nu se poate aplica (Rosenbaum, 2005).

Rezultatul poate fi influenţat de mai multe variabile. În cadrul studiului se urmăreşte evidenţierea rolului tratamentului; în afara acestuia pot exista însă şi alţi factori cu rol cauzal, unii dintre ei observabili, alţii inobservabili, numai presupuşi. Aceşti factori pot corela între ei, se pot asocia cu tratamentul în diferite moduri şi cu variate intensităţi. Cu cât este mai mare numărul factorilor a căror influenţă asupra rezultatului este urmărită, cu atât creşte probabilitatea ca cel puţin unul dintre ei să coreleze întâmplător cu rezultatul.

În studiile observaţionale există multe „ameninţări" la adresa validităţii interne. Rezultatele pot să fie afectate ca urmare a unor distorsiuni observabile sau a unora

inobservabile. Se pune problema de a se controla influenţa distorsiunilor observabile şi de a se evalua influenţa potenţială a distorsiunilor inobservabile pentru a se putea stabili cu acurateţe influenţa tratamentului studiat asupra rezultatului.

Atunci când evaluările se obţin pe măsură ce evenimentele se produc este vorba de o abordare longitudinală; în astfel de designuri distincţia dintre covariaţi şi rezultat este uşor de stabilit. Dacă toate datele se culeg numai la un anumit moment dat, în cadrul aceluiaşi interviu, este vorba de o abordare transversală; în această eventualitate informaţiile referitoare la istoricul bolii, comorbiditate, evenimente de viaţă, psihopatologie, sprijin social etc. depind de acurateţea evocării lor de către subiect. Stabilirea succesiunii temporale a fenomenelor şi distincţia dintre covariaţi şi rezultat poate să fie destul de dificilă atunci când există interrelaţii între covariaţi şi rezultat (de exemplu cele dintre evenimentele de viaţă şi psihopatologie). Aceasta constituie una dintre limitele importante ale studiilor transversale (Rosenbaum, 2005).

Absenţa repartizării aleatoare a subiecţilor în grupurile de lucru afectează validitatea internă a studiilor observaţionale. Pot apărea distorsiuni de selecţie. Adeseori se folosesc grupuri naturale. Repartizarea în grupuri se poate face în funcţie de opinia cercetătorului referitoare la subiecţii care ar putea să beneficieze de pe urma tratamentului sau de opţiunea subiecţilor. Distorsiunile de selecţie constituie o „ameninţare" importantă a validităţii interne în studiile observaţionale. Pentru a le limita, este important ca în locul selecţiei şi repartizării preferenţiale să se specifice criterii clare de includere în studiu, chiar dintre cele oferite de contextul particular în care se realizează cercetarea.

Pentru a se limita acţiunea factorilor care „ameninţă" validitatea internă, în cadrul unui studiu observaţional se pot introduce unele dintre procedurile de control folosite în studiile cvasi-experimentale.

Rosenbaum (2005) a subiliniat importanţa înţelegerii contextului în care se realizează studiul observaţional pentru a se putea identifica şi controla, pe cât posibil, sursele importante de distorsionare a rezultatelor. Pe baza acestor informaţii se vor putea defini covariaţii care vor fi măsuraţi, subpopulaţiile în care erorile de selecţie sunt mai reduse, se vor putea face presupuneri privind direcţia de acţiune a factorilor inobservabili care distorsionează rezultatul. Datele obţinute în cadrul unui prim studiu observaţional vor trebui să fie verificate într-o cercetare ulterioară, în cadrul căreia vor putea fi controlate surselor de distorsionare identificate anterior.

Pentru controlarea acţiunii variabilelor observabile care pot să influenţeze rezultatul s-au dezvoltat mai multe proceduri: aparierea grupurilor, împerecherea multivariată folosind scorurile de propensiune, stratificarea, ajustări bazate pe model. Acestea sunt numite ajustări analitice şi sunt utilizate pentru a se controla diferenţele pre-tratament dintre grupul supus tratamentului şi cel de control (Rosenbaum 2005).

Aparierea subiecţilor pe covariabilele observate este uşor de aplicat atunci când cercetătorul are la dispoziţie un număr relativ mare de subiecţi care pot fi incluşi în grupul de control. Existenţa mai multor subiecţi de control pentru fiecare subiect tratat poate contribui în bună parte la reducerea erorilor de estimare ale efectului tratamentului.

Împerecherea multivariată pe baza scorurilor de propensiune (*propensity scores*) este o metodă dezvoltată de Rosenbaum şi Rubin (1983, 1997), Rubin (1997). Atunci când numărul de covariaţi este mare, împerecherea subiecţilor în funcţie de ansamblul covariaţilor devine dificilă. Prin aplicarea metodelor de împerechere multivariată se urmăreşte obţinerea de perechi sau seturi comparabile pe covariaţii observaţi, astfel încât cele două grupuri să fie similare în privinţa stucturii covariaţilor. Scorul de propensiune este probabilitatea condiţionată de a fi inclus în grupul de tratament şi nu în cel de control, ţinând seama de covariaţii observaţi (Rosenbaum, 2005). Scorul se estimează pe baza regresiei logistice a variabilei binare tratament/control în raport cu covariaţii observaţi. Aparierea subiecţilor pe scorul de propensiune tinde să echilibreze grupurile pe toţi covariaţii observaţi. Se poate verifica acest lucru analizând distribuţiile covariaţilor în cele două grupuri; dacă mai persistă diferenţe se recomandă să se folosească alte metode matematice de apariere (Rosenbaum, 2005). S-a dezvoltat un program SAS pentru aparierea grupurilor (Bergstralh şi colab., 1996).

În cazul metodei stratificării subiecţii sunt grupaţi pe baza valorilor scorului de propensiune estimat.

Ajustarea datelor bazată pe model foloseşte metoda regresiei liniare pentru a prezice modul în care ar fi răspuns subiecţii la tratamentul care nu li s-a aplicat. Dacă modelul este corect se poate obţine un control bun al distorsiunilor. Rubin (1997) a recomandat combinarea mai multor metode diferite pentru a se putea controla acţiunea covariaţilor observabili.

Metodele de ajustare analitică permit numai controlarea efectului covariaţilor observaţi. Cei inobservabili, nefiind măsuraţi, nu pot fi controlaţi prin astfel de metode. Pentru controlarea efectelor lor se apelează la analiza de sensibilitate. Aceasta examinează măsura în care variabilele inobservabile, cu magnitudini diferite, pot modifica concluziile studiului sau, altfel spus, cât este de mare sensibilitatea studiului faţă de distorsiunile introduse de variabilele inobservabile. Analiza de sensibilitate specifică acea mărime a distorsiunlor inobservabile care ar fi trebuit să fie prezentă pentru ca să se poată explica asocierile constatate în cadrul studiului. Asocierile slabe, evidenţiate în studii pe un număr mic de cazuri, ar putea să fie explicate de distorsiuni destul de mici, dar numai distorsiuni foarte puternice ar putea să explice asocierile puternice puse în evidenţă în studii pe grupuri mari (Rosenbaum, 2005). În cadrul analizei se introduce un parametru de sensibilitate care măsoară gradul de îndepărtare de la repartizarea întâmplătoare a tratamentului. Se urmăreşte modul în care se schimbă concluziile privind influenţa tratamentului în funcţie de diferitele valori atribuite parametrului de sensibilitate; dacă pentru valori mari ale indicelui de îndepărtare, probabilitatea de modificare a concluziile este mică, se trage concluzia că rezultatele au o sensibilitate scăzută faţă de distorsiunile inobservabile (Rosenbaum, 2005).

O altă cale de controlare a efectelor distorsiunilor inobservabile constă în elaborarea unor teorii prin care să se explice modul în care covariaţii neevidenţiaţi ar putea să influenţeze variabilele observabile. O asemenea metodă a fost sugerată cu

peste două decenii în urmă de Sir Ronald Fisher, părintele randomizării. Predicţia unui *pattern* al rezultatelor multivariate lasă mai puţin loc unor explicaţii alternative plauzibile (Cook şi Shadish, 1994) (Trochim, 2006). *Pattern*-ul răspunsurilor, prezis pe baza teoriei, este confruntat cu datele obţinute. Dacă *pattern*-ul teoretic se potriveşte sub multe aspecte cu datele observate, nu rămâne loc pentru intervenţia unor variabile inobservabile care ar fi putut să acţioneze. Teoria poate contribui la detectarea distorsiunilor neevidenţiate, dar şi la reducerea sensibilităţii studiului faţă de astfel de distorsiuni (Rosenbaum, 2003, 2004).

S-au propus câteva forme de specificare a *pattern*-ului teoretic. Cea propusă de Campbell (1969) presupune selectarea a două grupuri de control diferite care să se diferenţieze între ele pe unii covariaţi inobservabili.

Coerenţa de-a lungul diferitelor tratamente şi/sau diferite doze este o altă modalitate de specificare a *pattern*-ului teoretic. S-a subliniat importanţa stabilirii unui *pattern* coerent de asociaţii şi a unor relaţii doză-răspuns (Hill, 1965). Campbell (1988) a recomandat ca fiecare parametru să fie specificat în două sau mai multe moduri, fiecare mod fiind independent în raport cu celelalte.

O teorie elaborată ar trebui să prezică şi existenţa unor relaţii diferenţiate între tratamente şi răspunsuri, în sensul că anumite rezultate nu trebuie să fie afectate de tratament sau că anumite tratamente nu trebuie să afecteze un anumit răspuns.

Plecând de la ideea că raportarea incompletă şi inadecvată a cercetării împiedică evaluarea corectă a rezultatelor prezentate în literarura medicală, un grup de specialişti în metodologie, cercetători şi editori de reviste au luat iniţiativa de a elabora un set de recomandări menite să îmbunătăţească calitatea raportării studiilor obsevaţionale în revistele de specialitate; iniţiativa care s-a numit „Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology" sau pe scurt „Declaraţia STROBE" şi a fost dată publicităţii în 2007 (von Elm şi colab., 2007). Iniţiatorii au specificat ceea ce ar trebui să fie inclus într-o raportare corectă şi completă a unui studiu observaţional, considerând că cititorii ar trebui să ştie ce s-a planificat, ce s-a făcut, ce s-a găsit, care este semnificaţia rezultatelor. Recomandările STROBE se referă la principalele designuri observaţionale folosite în epidemiologia analitică: cohorte, caz-control şi transversale. Lista cu recomandările privind raportarea studiilor observaţionale include 22 de itemi referitori la principalele secţiuni ale unui articol: titlu, rezumat, introducere, metode, rezultate, discuţii; 18 itemi se referă la toate cele trei tipuri de studii observaţionale, iar 4 itemi sunt specifici designurilor caz-control şi transversale.

Alte tipuri de studii neexperimentale

Folosirea unui model experimental este de dorit în orice cercetare ştiinţifică. În medicină, în general, şi în psihiatrie, în special, adoptarea unui astfel de model nu este întotdeauna posibilă. O serie de cercetări, precum cele istorice, descriptive, de

caz sau comunitare, de dezvoltare sau *ex post facto* se bazează pe modele neexperimentale. Caracteristicile unora dintre aceste cercetări sunt analizate în continuare.

Studiile descriptive. Scopul principal în astfel de studii este culegerea de date şi nu testarea unor ipoteze, formularea unor predicţii, explicarea unor relaţii. Se urmăreşte descrierea sistematică şi cu acurateţe a caracteristicilor unui grup clinic, ale unei populaţii, ale unor situaţii, fenomene sau comportamente. Cercetătorul nu manipulează variabilele, nu intervine în producerea fenomenelor, ci înregistrează datele aşa cum se prezintă ele. Studiile au mai mult caracter explorator decât explicativ. În unele cazuri studiile descriptive nu se limitează la culegerea de informaţii, ci urmăresc şi analiza relaţiilor sau comparaţia grupurilor.

În asemenea studii se apelează la metode diferite de investigaţie: observaţia controlată, interviul clinic, scalele de evaluare, chestionarele.

Studiile de dezvoltare. Scopul acestora este investigarea modurilor de dezvoltare ale diferitelor aspecte psihopatologice, cunoaşterea proceselor, a etapelor şi a factorilor care influenţează această dezvoltare. Se pot studia procesele şi mecanismele prin care se face trecerea de la o etapă de vârstă la alta, se pot explica continuităţile şi discontinuităţile tranziţiilor (Rutter, 1986). Se acordă o atenţie specială experienţelor sau proceselor care intervin într-o anumită perioadă de dezvoltare şi care pot să modifice răspunsurile ulterioare prin sensibilizarea persoanei sau prin creşterea rezistenţei ei. Se examinează modurile de confruntare cu factorii de risc pentru a se putea identifica mecanismele cu rol protector (Aro, 1994). Astfel de studii îşi propun să stabilească nu numai factorii care contribuie la apariţia bolii, ci şi pe cei care joacă un rol important în menţinerea stării de sănătate.

Studiile de dezvoltare pot fi: *a.* longitudinale, implicând evaluări repetate ale aceluiaşi grup de subiecţi de-a lungul timpului; *b.* transversale, în acest caz realizându-se o măsurare indirectă a naturii şi a ratei schimbării prin studiul unor eşantioane de subiecţi de vârste diferite; aceste eşantioane trebuie să fie similare pe variabilele care pot influenţa rezultatele.

Unele studii retrospective încearcă să stabilească tendinţa anterioară de evoluţie pentru a putea face predicţii asupra stărilor viitoare. Există riscul ca tendinţa observată să nu reflecte numai efectele dezvoltării, ci şi acţiunea unor factori necontrolaţi în procesul de eşantionare.

Studiile de dezvoltare care includ numai două determinări au o valoare limitată. Pentru a se putea stabili dacă evoluţia este liniară sau curbilinie sunt necesare cel puţin trei măsurători. Pentru funcţii mai complexe, cu fluctuaţii periodice, cicluri, efecte temporale, reacţii întârziate sau evoluţii în trepte sunt necesare mai multe determinări.

Cercetarea ex post facto. Acest termen este folosit pentru a desemna o investigaţie empirică sistematică în cadrul căreia cercetătorul nu controlează direct variabilele independente şi aceasta pentru că ele au acţionat deja înainte de începerea studiului sau pentru că prin natura lor nu sunt manipulabile. Inferenţele privitoare la relaţiilor dintre variabile se fac numai pe baza analizei covariaţiei variabilelor.

Astfel de cercetări sunt destul de frecvente în psihiatrie. Se pleacă de la starea clinică actuală şi se analizează istoricul familial, stilul parental, situaţiile psihotraumatizante timpurii sau cele premergătoare debutului tulburării, în încercarea de a se stabili factorii care au contribuit la apariţia manifestărilor psihopatologice observate. Pericolul subliniat de Kerlinger (1973) este acela de a se ajunge la explicaţii şi interpretări eronate, atribuind un rol cauzal unor factori numai pentru că ei au premers condiţia actuală, fără ca acţiunea lor să fi fost controlată în vreun fel.

Singura abordare care permite stabilirea existenţei unei relaţii cauzale este cea experimentală. În cadrul acesteia se manipulează sau se măsoară o variabilă independentă şi se evaluează variaţia care apare la nivelul variabilei dependente. Cercetătorul studiază influenţa variabilei independente, controlând acţiunea altor factori care ar putea să influenţeze rezultatele. În cercetarea *ex post facto* se pleacă de la observarea unei variabile dependente şi se evaluează variaţia unor variabile independente; se apreciază astfel numai unul dintre criteriile de stabilire a relaţiei cauzale: asocierea variabilelor. Criteriul precedenţei temporale nu poate fi evaluat întotdeauna în mod corespunzător pentru că evaluarea variabilei independente poate să fie concomitentă, să premeargă sau să urmeze observării variabilei dependente. În astfel de cercetări controlul direct nu este posibil: nu se manipulează variabila independentă, nu se aplică proceduri de randomizare. În asemenea condiţii relaţia presupusă dintre variabila independentă şi cea dependentă nu poate fi verificată cu acelaşi grad de încredere ca în cazul abordării experimentale. Selecţia şi repartizarea subiecţilor în grupuri nu se face aleator, ci ei se autoselectează şi acest fapt poate să distorsioneze rezultatele. De obicei se definesc grupuri care se diferenţiază pe variabila dependentă: pacienţi cu răspuns bun sau slab la un anumit tip de tratament, cu evoluţie favorabilă sau nefavorabilă, cu diferite tipuri de tulburări psihice. Ori de câte ori selecţia subiecţilor nu este aleatoare există riscul ca alte variabile, corelate cu variabila dependentă, să reprezinte adevărata bază de selecţie. De exemplu, dacă se studiază relaţia dintre stilul parental şi prezenţa unei tulburări la vârsta adultă, evidenţiindu-se o asociere între anumite particularităţi ale climatului familial şi prezenţa unui tip de tulburare, concluzia privitoare la rolul stilului parental în apariţia tulburării respective poate să fie corectă sau nu. Influenţa multor altor variabile rămâne necontrolată (vulnerabilitatea genetică, particularităţile de personalitate, evenimentele de viaţă, sprijinul social etc.). Influenţa lor nu poate fi apreciată decât prin examinarea unor ipoteze alternative.

Designul cercetărilor experimentale nu lasă loc unor explicaţii alternative ale rezultatelor obţinute. În cercetările *ex post facto* nu există posibilitatea de a se controla influenţa altor factori care ar fi putut să fi contribuit la apariţia configuraţiei constatate a variabilei dependente. În încercarea de a face faţă acestor limite, în cadrul cercetării *ex post facto* se analizează diferitele explicaţii posibile ale rezultatului observat, se formulează ipoteze alternative sau de control şi se apreciază cât de plauzibile sunt acestea. Se fac predicţii referitoare atât la existenţa, cât şi la inexistenţa unor relaţii între fenomene. Se examinează măsura în care valoarea observată

a variabilei dependente ar fi putut să apară în cazul prezenţei sau absenţei unei presupuse variabile independente. Se analizează pe rând influenţa posibilă a unor factori în condiţiile variaţiei acţiunii altor variabile. Dacă ipotezele alternative nu se verifică, acest fapt aduce argumente în sprijinul ipotezei iniţiale. Ipotezele alternative se pot referi nu numai la diverse variabile independente sau la factori externi, ci şi la variabile dependente alternative. Testarea ipotezelor alternative, utilă în orice tip de cercetare, este foarte importantă în studiile *ex post facto*; ea reprezintă singurul mod de control al influenţei diferiţilor factori asupra variabilei studiate (Kerlinger, 1973).

Aşa cum sublinia Kerlinger (1973), cercetarea *ex post facto* are trei limite majore: 1. imposibilitatea de manipulare a variabilelor independente; 2. neaplicarea procedurilor de randomizare; 3. riscul interpretării eronate a rezultatelor. Primele două limite subliniază necontrolarea surselor majore de variaţie nedorită a rezultatelor şi ultima este o consecinţă a lor. Atunci când se pleacă de la variabila dependentă şi se caută retrospectiv factorii care ar fi putut să fie implicaţi în producerea ei, riscul centrării în interpretare numai pe anumiţi factori, pe cei evidenţi, pe cei care corespund presupunerilor cercetătorului este destul de mare. De aceea este necesar să se ia în considerare şi alte explicaţii. Aceasta înseamnă să se formuleze şi să se analizeze ipoteze alternative privind fenomenul studiat. Riscul interpretării eronate este şi mai mare atunci când nu se pleacă de la nicio ipoteză clară, atunci când nu se fac predicţii şi se culeg date numai pentru a vedea ce se întâmplă. Investigaţia poate pune în evidenţă anumite relaţii sau diferenţe, dar acestea pot să fie pur întâmplătoare. Interpretarea plauzibilă, cea care se potriveşte datelor poate să nu fie cea corectă. Kerlinger (1973) sublinia faptul că rezultatele cercetărilor *ex post facto* care nu se bazează pe o ipoteză clară sau care nu examinează şi ipoteze alternative trebuie tratate cu circumspecţie.

Studii de testare clinică a unor medicamente

Aceste cercetări sunt abordări experimentale planificate, orientate către evaluarea eficacităţii unui tratament prin comparaţia rezultatelor obţinute în urma administrării lui cu cele observate într-un grup de control, pacienţii din ambele grupuri fiind incluşi, trataţi şi evaluaţi în cursul aceleiaşi perioade (Meinert, 1986).

Organismele europene de reglementare a modului de realizare a studiilor clinice le-au definit drept „investigaţii aupra subiecţilor umani prin care se intenţionează să se descopere sau să se verifice efectele clinice, farmacologice sau alte efecte psihodinamice ale unuia sau ale mai multor produse medicamentoase şi/sau să se identifice orice efecte adverse ale unuia sau ale mai multor produse medicamentoase şi/sau să se studieze absorbţia, difuzia, metobolismul, excreţia unuia sau ale mai multor produse medicamentoase cu scopul de a le evalua siguranţa şi/sau eficacitatea" (Directiva Parlamentului şi Consilului European privind implementarea

regulilor de bună practică pentru realizarea cercetărilor clinice asupra produselor medicamentoase pentru uzul uman 2001, p. 36)

Evaluarea unui medicament sau a unei proceduri terapeutice se face în raport cu mai multe criterii: eficacitate, reacţii adverse, calitatea vieţii, indicatori farmacoeconomici (Chow şi Liu, 1998). Evaluarea clinică este precedată de alte două etape, nonclinică şi preclinică. O prezentare a diferitelor probleme metodologice pe care le ridică acest tip de studii poate fi găsită în Chow şi Liu (1998), Johnson (1998), Freeman şi Tyrer (1992).

Toate aspectele importante legate de modul concret de realizare a unui studiu clinic sunt prezentate în protocolul ei. Potrivit reglementărilor Agenţiei Europene a Medicamentului (*European Medicines Agency*, EMEA 2006) **protocolul unui studiu clinic** trebuie să includă următoarele secţiuni:

- **obiectivele studiului**
- **planul investigaţiei** în cadrul căruia se prezintă pe larg:
  - *designul* studiului, cu infomaţii privind *tratamentele* studiate, *pacienţii, metodele de mascare* (studiu deschis, dublu-orb, simplu-orb, evaluator „orb", fără proceduri de mascare pentru pacient sau evaluator), *tipul de grup de control* (*placebo*, fără tratament, tratament activ, doză-răspuns, istoric), *configuraţia studiului* (grupuri paralele sau încrucişate), *metoda de alocare a tratamentelor* (randomizare, stratificare), *stadiile şi durata tuturor fazelor studiului*, inclusiv perioadele pre-randomizare şi post-tratament, perioadele de sistare a administrării medicamentului, monitorizarea siguranţei datelor, analiza intermediară;
  - *selecţia subiecţilor*: criterii de includere şi de excludere, retragerea unor pacienţi de la tratament sau de la evaluare;
  - *tratamentele administrate*: metodele de repartizare a pacienţilor în grupurile terapeutice (repartizare centralizată, alocarea între site-uri, alocarea adaptativă, în funcţie de repartizarea sau de rezultatul anterior), selecţia dozelor, procedurile de selectare a dozelor pentru fiecare pacient, procedurile de mascare (*blinding*), terapii anterioare sau concomitente, complianţa la tratament;
  - *evaluarea eficacităţii şi a siguranţei:* variabilele folosite, fidelitatea şi relevanţa lor, evaluarea primară a eficacităţii, măsurarea concentraţiilor, asigurarea calităţii datelor, metodele statistice planificate, determinarea mărimii eşantionului, modificarea modului de realizare a studiului şi de analiză a datelor;
- **pacienţii studiaţi:** caracteristicile lor, deviaţiile de la protocol;
- **evaluarea eficacităţii:** caracteristicile pacienţilor incluşi în fiecare dintre analizele eficacităţii, măsurarea complianţei la tratament, rezultatele analizei eficacităţii (cum s-a analizat eficacitatea, rezultatele analizei statistice, ajustarea în funcţie de covariaţi, modul în care au fost tratate ieşirile din studiu şi datele lipsă, analiza intermediară, studiile multicentru, comparaţiile multiple, folosirea unui subset de pa-

cienţi pentru analiza eficacităţii, studiul activ-control pentru evidenţierea echivalenţei, examinarea unor subgrupuri), întabelarea datelor privind răspunsul individual, doza şi concentraţia tratamentului şi relaţia lor cu rezultatul, interacţiunea medicament-medicament, medicament-boală, prezentarea evoluţiei datelor individuale pe parcursul studiului, concluzii privind eficacitatea;

– **evaluarea siguranţei:** gradul de expunere, efecte adverse, decese, evaluări de laborator, modificări individuale, semne vitale, date somatice şi alte informaţii referitoare la siguranţă, concluzii privind siguranţa;

– **discuţii şi concluzii generale;**

– **tabele, figuri, grafice.**

Asemenea studii trebuie să fie proiectate şi realizate în aşa fel încât să se poată obţine o evaluare validă şi fidelă a eficacităţii şi a siguranţei administrării medicamentului supus testării. În acest scop este necesar să se reducă:

– distorsiunile şi erorile sistematice; o sursă importantă de distorsiuni este evaluatorul cu aşteptările, prejudecăţile, preferinţele şi opiniile lui. El poate să introducă distorsiuni pe tot parcursul cercetării: la analiza şi la sinteza literaturii de specialitate, la selecţia eşantioanului, în procesul de experimentare, în analiza, interpretarea şi publicarea rezultatelor. Pentru reducerea acestei surse de eroare în procesul de experimentare se folosesc proceduri de mascare şi randomizare;

– sursele nedorite de variaţie ale răspunsului terapeutic; acestea se pot referi la variabilitatea interindividuală (pe variabile socio-demografice, biologice, clinice), la variabilitatea intraindividuală sau temporală a evaluărilor aceloraşi subiecţi în momente de timp diferite sau la variabilitatea legată de eroarea de măsurare a aceluiaşi criteriu, la aceiaşi subiecţi, în aceleaşi condiţii. Variabilitatea interindividuală şi intraindividuală poate fi controlată prin alegerea designului adecvat, prin proceduri de stratificare şi prin analiza de covarianţă. Eroarea de măsurare poate fi redusă prin standardizarea metodelor de evaluare şi prin asigurarea fidelităţii interevaluatori (folosirea unor proceduri de antrenament).

Atunci când prin modelul experimental folosit nu s-au putut elimina sursele majore de variaţie a rezultatelor, este posibil ca efectul administrării tratamentului să se confunde cu influenţa altor factori sau să apară interacţiuni între tratament şi alţi factori.

Complianţa diferenţiată la tratament a pacientului şi părăsirea prematură a studiului de către anumite categorii de subiecţi reprezintă două surse majore de distorsionare a rezultatelor în studiile clinice. Atunci când apar astfel de fenomene, Chow şi Liu (1998) recomandă să se analizeze toate datele disponibile şi să se includă în calitate de covarianţi gradul de complianţă şi părăsirea prematură a studiului. Pentru o corectă interpretare a datelor este important să se stabilească dacă există sau nu interacţiuni între tratament şi caracteristicile socio-demografice şi clinice ale cazurilor, centrul în care se realizează cercetarea, medicaţia concurentă administrată.

Pentru a se asigura validitatea internă a studiului este necesar să se aplice proceduri de randomizare pentru selecţia eşantionului, pentru repartizarea subiecţilor în grupul experimental şi de control, precum şi pentru repartizarea tratamentelor comparate în grupurile de lucru. Selecţia eşantionului din populaţia parentală se poate face prin utilizarea uneia dintre metodele clasice de eşantionare aleatoare: simplă, sistematică sau stratificată. Pentru repartizarea subiecţilor în grupurile terapeutice se pot aplica metode diferite precum: randomizarea completă, randomizarea stratificată, randomizarea adaptativă. Randomizarea completă presupune extragerea aleatoare a subiecţilor până la atingerea volumului stabilit al grupurilor, cu respectarea proporţiei de alocare stabilite între diferitele grupuri de lucru. Randomizarea stratificată presupune divizarea eşantionului în mai multe blocuri, cu repartizarea aleatoare a subiecţilor din fiecare bloc în grupurile terapeutice. Randomizarea adaptativă implică ajustarea probabilităţii de repartizare a subiecţilor în grupuri pe parcursul desfăşurării studiului (Chow şi Liu, 1998).

În studiile clinice pot fi folosite diferite tipuri de grupuri de control: *placebo*, cu medicaţie concurentă (raportarea la rezultatele obţinute prin aplicarea altui medicament cu eficacitate recunoscută), control istoric (comparaţia cu rezultatele obţinute în trecut pe acelaţi grup de subiecţi sau pe alt grup de subiecţi, în condiţiile administrării aceluiaşi tratament sau unui tratament concurent), administrarea în doze diferite a aceluiaşi medicament, grup de control fără tratament (Chow şi Liu, 1998). Prin folosirea grupului de control *placebo* se poate proba eficacitatea medicamentului testat. Folosirea acestui tip de grup de control în cazul tulburărilor severe sau cu risc suicidar mare ridică o serie de probleme etice. Neadministrarea niciunui tratament în grupul de control este rar întâlnită în studiile clinice, fiind neobişnuită în practica clinică. În plus, această procedură nu permite controlarea efectului *placebo*. Prin administrarea aceluiaşi medicament, dar în doze diferite, în grupul de control se poate studia relaţia doză-răspuns şi se poate stabili doza minimă eficace şi cea maximă tolerabilă. Raportarea rezultatelor obţinute prin administrarea medicamentului testat la cele observate după aplicarea unui alt tip de tratament, cu eficienţă recunoscută în tulburarea respectivă, este utilă pentru stabilirea echivalenţei sau a eficacităţii superioare a produsului testat.

În studiile în care se testează eficacitatea unor noi medicamente este important să se asigure puterea statistică dorită, adică o probabilitate ridicată de a se evidenţia diferenţa clinică urmărită. În studiile clinice puterea trebuie să fie de cel puţin 80%. Pentru un anumit nivel de semnificaţie considerat acceptabil (de obicei mai mic de 0,05), puterea studiului poate fi mărită prin creşterea volumului eşantionului. De obicei, înainte de începerea studiului, se face o analiză a puterii lui statistice, în vederea determinării mărimii eşantionului care asigură puterea dorită.

Selectarea designului adecvat constituie un alt aspect important. Alegerea designului ar trebui să ţină seama de: numărul de tratamente comparate, caracteristicile lor, obiectivele studiului, numărul de pacienţi disponibili, variabilitatea intra-

pacient şi interpacienţi, durata studiului, rata de pierdere a subiecţilor pe parcursul cercetării (Chow şi Liu,1998).

Atunci când medicamentul are o perioadă de înjumătăţire lungă şi/sau efecte toxice sau atunci când efectele tratamentelor se menţin pe durate lungi de timp, designurile cu **grupuri paralele** sunt cele mai indicate. Acestea presupun comparaţia a cel puţin unui grup experimental şi a unui grup de control, fiecărui pacient administrându-i-se un singur tip de tratament. Grupul experimental şi cel de control pot să fie independente sau egalizate pe variabilele care ar putea să influenţeze rezultatele. Designurile în care fiecărui pacient i se aplică succesiv mai multe tratamente sunt utilizate de obicei pentru testarea bioechivalenţei. Se recurge la ele şi atunci când numărul tratamentelor comparate este mare. În cazul folosirii modelelor încrucişate este important să se controleze efectul ordinii de administrare a diferitelor tratamente. Se pot folosi modele încrucişate complete, în cadrul cărora pe un grup se aplică toate tratamentele comparate, sau modele incomplete în care numărul de tratamente administrate într-un grup este mai mic decât numărul tratamentelor comparate. Folosirea celor din urmă este indicată atunci când se compară mai mult de trei tratamente diferite, procedura permiţând scurtarea duratei studiului şi evitarea schimbărilor repetate ale medicaţiei administrate aceluiaşi pacient, fapt ce ar putea creşte riscul părăsirii premature a studiului. Scurtarea duratei studiului reduce costurile, dar şi riscul de confuzie între efectul tratamentului şi influenţa evoluţiei naturale a bolii. Designurile încrucişate elimină o importantă sursă de variabilitate a rezultatelor, cea legată de diferenţele interindividuale. Ele sunt utile atunci când numărul cazurilor disponibile este relativ mic. O problemă care poate să apară este cea a modificării stării clinice a pacientului pe parcursul studiului; pentru controlarea acestei posibile variaţii, starea clinică este evaluată înaintea administrării fiecărui tratament.

Pentru stabilirea **dozei maxime tolerabile** se folosesc designuri bazate pe principiul creşterii sau scăderii treptate a dozelor în funcţie de anumite reguli predeterminate. În general, dozele sunt astfel alese încât să fie egal distribuite pe o scală logaritmică. O prezentare a acestor modele poate fi găsită în Chow şi Liu (1998). În modelul tradiţional se începe cu un grup de trei pacienţi cărora li se administrează doza minimă. Dacă nu se observă semne de toxicitate se măreşte doza pentru următorul grup de trei pacienţi. In caz contrar, al doilea grup de pacienţi va primi tot doza iniţială. În următorul grup de pacienţi doza este mărită numai dacă semnele de toxicitate, definite în prealabil, nu se observă la mai mult de un singur pacient dintre cei testaţi anterior; în caz contrar studiul se întrerupe. Testarea continuă în acelaşi mod până când se îndeplineşte criteriul de întrerupere.

În vederea stabilirii relaţiei doză-răspuns şi pentru precizarea ferestrei terapeutice se aplică **designuri de dozare** bazate pe creşterea treptată a dozelor şi înregistrarea frecvenţei răspunsurilor şi a nonrăspunsurilor terapeutice definite în raport cu criterii clare. Dacă după administrarea dozei minime pacientul îndeplineşte criteriile de răspuns, el este considerat responsiv şi continuă să primească doza

respectivă pe toată durata tratamentului. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de răspuns terapeutic, se măreşte doza până la nivelul următor, cu condiţia ca pacientul să fi tolerat doza anterioară. Se continuă procedura până când se epuizează toate treptele de dozare definite. Pentru analiza datelor obţinute în astfel de studii s-au propus mai multe metode statistice, unele din ele fiind prezentate în Chow şi Liu (1998).

În vederea identificării pacienţilor care răspund la tratamentul testat se folosesc aşa-numitele **designuri cu fază de îmbogăţire.** În prima fază cercetarea are caracteristicile unui studiu deschis în care se testează diferite medicamente sau diferite doze ale aceluiaşi medicament. Numai pacienţii identificaţi drept responsivi în faza de îmbogăţire vor fi incluşi într-un studiu controlat, cu grup de control *placebo*, pentru stabilirea eficacităţii şi siguranţei administrării medicamentului testat.

Johnson (1998) a făcut următoarele recomandări referitoare la designul studiilor clinice psihiatrice:

1. simplificarea designului prin folosirea unui număr minim de evaluări ale rezultatelor pe scale clinice; este preferabil să se selecteze una sau două măsuri pertinente şi să se elimine toate cele care au fost propuse numai pentru că **ar fi putut să fie** utile. Este mai bine să se orienteze eforturile către evaluarea corectă şi atentă a unui număr mic de variabile, decât să se măsoare tot ce se poate (Kramer şi colab.,1987);

2. concentrarea eforturilor pentru a se obţine informaţii privind evoluţia tuturor pacienţilor selectaţi aleator. Este recomandabil ca numărul acestor evaluări succesive să nu fie prea mare;

3. folosirea unui design multicentru pentru a se putea include un număr mai mare de pacienţi din diferite zone;

4. folosirea unor criterii de includere cât mai largi, astfel încât rezultatele să poată fi generalizate pe o populaţie cât mai extinsă şi să poată fi studiată eterogenitatea;

5. nefolosirea exclusivă a criteriului puterii studiului pentru a se determina mărimea eşantionului, pentru că acest criteriu ar putea duce la selectarea unui număr insuficient de cazuri; ar trebui să se includă cel puţin 100 de cazuri, preferabil 200, pentru a se analiza rezultatele în fiecare grup terapeutic;

6. stabilirea unor strategii complexe de analiză a datelor, anterior decodificării tratamentelor aplicate în fiecare grup. Este necesar să se definească grupurile de pacienţi care vor fi analizate, să se identifice subiecţii pentru fiecare analiză şi să se listeze variabilele care vor fi folosite;

7. aplicarea tehnicilor de modelare statistică pentru a se putea realiza o analiză completă şi eficientă a tuturor datelor disponibile; prelucrarea nu trebuie să se mărginească numai la analiza cazurilor pentru care s-au obţinut date complete privind evoluţia.

În lucrarea lor, Chow şi Liu (1998) au prezentat câteva tipuri de studii clinice şi le-au analizat pe larg problemele metodologice. Se prezintă succint câteva aspecte, folosind datele autorilor menţionaţi.

Studiile multicentru asigură posibilităţi mai largi de selecţie a subiecţilor, de formare a echipelor de evaluatori şi de obţinere a resurselor necesare. Durata cercetării se reduce, ceea ce are efecte deloc neglijabile asupra costurilor. Astfel de colaborări sunt necesare atunci când este vorba de tulburări cu frecvenţă scăzută. Fiecare centru va reprezenta un nivel de stratificare. Se vor putea compara rezultatele obţinute de diferite echipe, identificându-se eventualele surse de neconcordanţă sau interacţiunile dintre efectele tratamentului şi centru. Alegerea centrelor ar trebui să fie făcută în aşa fel încât să se asigure un eşantion reprezentativ din populaţia-ţintă. În practică, la alegerea centrelor se ţine cont de existenţa condiţiilor necesare pentru desfăşurarea cercetării. Se recomandă ca numărul de pacienţi selectaţi din fiecare centru să nu fie mai mic decât numărul de centre. Probabilitatea de apariţie a unui efect semnificativ de interacţiune tratament-centru creşte pe măsură ce numărul centrelor este mai mare. În plus, comparaţia rezultatelor obţinute în diferite centre se poate face mai greu atunci când numărul de pacienţi din diferite centre este mic. Este important să se asigure distribuirea aleatoare a tratamentelor testate în cadrul fiecărui centru. Pentru reducerea erorilor de măsurare trebuie să se standardizeze metodele de determinare a parametrilor biologici şi să se asigure fidelitatea evaluării rezultatelor prin antrenamentul echipelor de evaluatori. Dacă efectul de interacţiune dintre tratament şi centru nu este semnificativ se pot combina rezultatele obţinute în diferite centre. Astfel de studii oferă mai multe informaţii privind eficacitatea şi efectele adverse, asigură posibilităţi mai largi de verificare a rezultatelor.

Testarea în raport cu un medicament concurent permite stabilirea echivalenţei sau a superiorităţii efectelor în raport cu un medicament cu eficacitate anterior dovedită. Temple (1982) a subliniat că nu ar trebui folosite ca medicamente de referinţă substanţe pentru care: *1.* rata răspunsurilor placebo este ridicată, *2.* răspunsul terapeutic variază destul de mult de la o zi la alta, *3.* eficacitatea nu este clar superioară efectului *placebo, 4.* eficacitatea nu a fost dovedită prin studii pe o populaţie similară şi cu aplicarea aceloraşi proceduri pentru dozare şi pentru evaluarea răspunsului. Cerinţele sunt deosebit de stringente şi greu de satisfăcut pentru multe categorii de psihotrope.

În cazul **combinaţiilor de medicamente**, se formulează cerinţa de a se demonstra că fiecare componentă are o contribuţie la apariţia efectului global şi că efectul combinaţiei este superior în raport cu cel al fiecărei componente. Avantajul combinaţiilor este acela de a se putea obţine o eficacitate sinergică, clinic semnificativă, cu mai puţine efecte adverse, administrând doze mai mici decât în cazul monoterapiei (Chow şi Liu, 1998). Pentru testarea eficacităţii şi a siguranţei administrării unor combinaţii de medicamente se folosesc de obicei modele factoriale cu trepte multiple. Fiecare dintre componentele combinaţiei reprezintă un factor distinct, iar dozele reprezintă treptele factorului corepunzător. Se pot examina astfel efectele

tuturor combinaţiilor posibile de factori şi de trepte. În acest caz creşte mult numărul grupurilor paralele care trebuie formate şi, implicit, numărul de subiecţi. În cazul unui număr limitat de subiecţi se pot folosi modele încrucişate. Metoda „suprafeţei" răspunsului, propusă de Hung şi colab. (1992), poate fi folosită pentru a se obţine informaţii privind relaţia doză-răspuns, pentru a se identifica regiunea corespunzătoare eficacităţii superioare şi pentru a se estima combinaţia optimă a dozelor.

Studiile de analiză a echivalenţei terapeutice testează existenţa unei distribuţii echivalente a efectelor clinice pentru medicamentul testat şi pentru un medicament de referinţă. Aceasta presupune stabilirea echivalenţei rezultatelor atât în privinţa mediei, cât şi a dispersiei lor. Ipotezele statistice punctuale folosite pentru testarea eficacităţii nu sunt adecvate pentru testarea echivalenţei. Pentru astfel de studii s-a propus folosirea unei proceduri în care se testează simultan două ipoteze direcţionate *(two one-sided hypotheses);* prin una dintre ele se presupune că diferenţa dintre cele două medicamente nu este mai mică decât o anumită valoare admisă drept criteriu de echivalenţă, iar prin cealaltă ipoteză se presupune că diferenţa nu este mai mare decât o altă valoare-criteriu. Pentru verificarea fiecărei ipoteze se aplică un test statistic şi în funcţie de rezultatele lui se poate stabili dacă diferenţa dintre efectele medicamentului testat şi ale celui de referinţă se încadrează sau nu între limitele prestabilite de echivalenţă. Dacă variabilitatea datelor este pronunţată sau dacă eşantioanele sunt mici, atunci această procedură este foarte conservatoare în privinţa afirmării echivalenţei (Chow şi Liu, 1998). Ca o alternativă, s-a sugerat folosirea intervalelor de încredere pentru evaluarea echivalenţei. Problemele legate de stabilirea valorilor-limită şi de testarea echivalenţei sunt discutate în Chow şi Liu (1998).

Marks şi colab.(2009) au subliniat faptul că designurile clasice ale studiilor clinice nu sunt suficient de flexibile, încât să permită modificări ale procedurilor în funcţie de informaţiile obţinute pe parcursul desfăşurării cercetării. În aceste condiţii este dificil să se evidenţieze diferenţele semnificative dintre grupuri, să se probeze eficacitatea şi eficienţa intervenţiilor. Criteriile restrictive de includere în studii reduc validitatea externă a cercetărilor. În condiţiile unei rate ridicate a răspunsurilor *placebo* la bolnavii cu tulburări psihice este mai greu să se demonstreze superioritatea tratamentelor testate. Plecând de la asemenea observaţii s-au dezvoltat strategii menite să faciliteze evaluarea răspunsului terapeutic. Marks şi colab.(2009) au trecut în revistă câteva dintre „inovările" procedurale propuse. Acestea au fost dezvoltate pentru ca să se faciliteze identificarea intervenţiilor benefice, să se reducă costurile cercetărilor, să se asigure o mai bună validitate externă, să se extindă posibilitatea pacientului şi a clinicianului de a opta pentru o procedură terapeutică, să se asigure condiţiile pentru ca tratamentele cele mai eficace şi mai bine tolerate să fie administrate unui număr mai mare de subiecţi, să se respecte cerinţele de ordin etic. În continuare sunt prezentate pe scurt modificările procedurale propuse, aşa cum sunt ele descrise de Marks şi colab. (2009).

Una dintre ele se referă la aşa-numitele **designuri adaptative;** acestea oferă posibilitatea de a se folosi datele acumulate pe parcursul desfăşurării cercetării

pentru a se decide ce modificări se vor face, fără a fi afectată validitatea studiului. Este vorba de modificările care sunt incluse în protocolul studiului şi nu de cele dezvoltate ad-hoc pentru a fi remediate unele deficienţe de planificare. Un exemplu prezentat de Marks şi colab. (2009) se referă la individualizarea tratamentului pe baza unor reguli de decizie prin care stabileşte când şi pentru cine se modifică tratamentul. Unui pacient i se pot aplica mai multe scheme terapeutice în funcţie de răspunsul lui particular. Designurile adaptative oferă posibilitatea de a se introduce modificări sau adaptări ale studiului/ procedurilor statistice, incluzându-le pe cele menţionate în amendamentele la protocol. Adaptările se pot referi la: *1.* reestimarea mărimii eşantionului pentru a se putea menţine puterea studiului în situaţiile în care mărimea efectului a fost incorect prezisă; *2.* alocarea adaptativă a tratamentului: modificarea ratei de alocare între diferite grupuri în funcţie de considerente etice, atunci când analiza intermediară evidenţiază diferenţe marcate în privinţa eficacităţii şi a tolerabilităţii; *3.* modificarea adaptativă a ipotezei: schimbarea măsurii primare a rezultatului, trecerea de la ipoteza superiorităţii la cea a noninferiorităţii, interschimbări între ipoteza nulă şi ipotezele alternative. Designurile adaptative au avantaje strategice – măresc probabilitatea ca studiul să se realizeze cu succes –, economice – reducerea costurilor prin scăderea numărului de subiecţi –, etice. Prin folosirea lor poate creşte riscul erorilor de tip I în testarea ipotezelor. Aplicarea acestor designuri pune probleme de logistică pentru că este necesară o analiză rapidă a datelor, urmată de recomandări referitoare la modificările care ar trebui introduse şi care ar trebui să fie aprobate de forurile abilitate.

Designul stratificat echi-echilibrat *(equipoise design).* În studiile clinice clasice repartizarea subiecţilor în grupurile de lucru se face aleator şi nu preferenţial. Această procedură asigură validitatea internă a studiului, dar este diferită de modalitatea în care se procedează în practica clinică curentă. Designul dezvoltat de Lavori şi colab. (2001) introduce o oarecare flexibilitate în procesul de randomizare, permiţând subiecţilor şi investigatorului să-şi exprime unele opţiuni privind schema terapeutică. Preferinţele pacienţilor şi ale investigatorului sunt exprimate anterior alocării tratamentului, astfel încât să se poată aplica procedura repartizării lui aleatoare. Pentru acei pacienţi care nu au răspuns la tratamentul alocat se ţine seama de opţiunea pe care şi-au exprimat-o anterior: fie creşterea dozei aceluiaşi tratament, fie trecerea la un alt tip de tratament. În funcţie de alegerea lor, pacienţii vor fi alocaţi aleator între mai multe variante terapeutice din cadrul uneia dintre strategii. Această flexibilitate a repartizării extinde posibilitatea de generalizare a rezultatelor şi satisface unele cerinţe de ordin etic.

Prin **designurile paralele secvenţiale** (Fava şi colab., 2003) se încearcă controlarea unor factori care contribuie la creşterea ratei răspunsurilor *placebo*. Este vorba de o combinare a designului standard cu grupuri paralele, prin care se urmăreşte controlarea efectului *placebo*, cu datele obţinute într-o a doua fază a studiului. In cadrul celei de a doua faze, pacienţii care nu a răspuns la *placebo* în prima fază sunt din nou randomizaţi între tratament şi *placebo*. Mark şi colab. (2009)

au menţionat câteva modificări care au fost aduse de alţi autori designului propus de Fava şi colab. (2003). Modelarea statistică a demonstrat faptul că prin aplicarea acestui design se poate reduce volumul eşantionului cu 20-25% în comparaţie cu modelul clasic, în condiţiile menţinerii puterii studiului la valori similare.

Un obiectiv major al „inovării" designului studiilor clinice a fost reducerea ratei răspunsurilor *placebo*. Printre cauzele frecvenţei ridicate a acestui tip de răspuns se numără interacţiunea dintre cercetător şi subiect şi distorsiunile apărute la evaluarea pe scalele clinice. Distorsiunile apar atunci când cercetătorul, în mod deliberat sau neintenţionat, măreşte scorurile pe scala folosită pentru aprecierea eficacităţii la evaluarea de *screening* sau la cea de randomizare pentru a include în studiu pacienţi care altfel s-ar situa sub valoarea-prag pentru selectare. O astfel de tendinţă poate să distorsioneze evaluarea eficacităţii; de exemplu, dacă în grupul *placebo*, la vizitele ulterioare, evaluările nu mai sunt distorsionate, scorurile de severitate vor fi mai scăzute, ceea ce va indica o falsă tendinţă de ameliorare. Pentru a elimina astfel de distorsiuni s-a propus să se folosească scale clinice diferite la includerea în studiu şi la evaluarea eficacităţii. De asemenea, s-a cerut ca momentul în care are loc randomizarea să nu fie cunoscut nici de investigator şi nici de subiect; în acest fel evaluările nu vor mai fi influenţate de expectaţia subiectului de a apărea o ameliorare şi nici de înclinaţia investigatorilor de a mări scorurile la vizita de randomizare. În anumite centre interacţiunea dintre investigator şi pacient poate favoriza apariţia unui efect *placebo* puternic. Pentru a controla această sursă de distorsionare s-a propus să se aplice o metodă prin care să se poată indentifica acei investigatori pentru care rata răspunsurilor *placebo* este mai mare; există astfel posibilitatea ca respectivul centru să poată fi eliminat din studiu.

Validitatea externă limitată a studiilor clinice clasice a fost deseori menţionată de către clinicieni. Criteriile restrictive de selecţie folosite în studiile clinice fac ca subiecţii incluşi în astfel de cercetări să prezinte caracteristici care îi difrenţiază de cazurile prezente în practica clinică curentă. In intenţia de a oferi clinicianului informaţii utile privind eficienţa comparativă a medicamentelor folosite în mod curent a crescut ponderea **studiilor de eficienţă**. Prin astfel de studii se compară eficienţa şi tolerabilitatea diferitelor medicamente pe grupuri largi de pacienţi din practica clinică curentă, din comunitate. Criteriile de includere şi de excludere în astfel de studii sunt mai restrânse, există mai puţine restricţii privind medicaţia concomitentă şi ca urmare validitatea lor externă este mai bună.

Studiile clinice presupun obţinerea consimţământului informat al pacientului şi/sau al aparţinătorilor acestuia. Obţinerea acestuia presupune parcurgerea câtorva paşi. S-a propus să se recurgă la prezentări *Power Point* sau la CD-uri pentru a se oferi informaţiile referitoare la tratament. S-au dezvoltat chestionare prin care se evaluaeazâ măsura în care pacienţii au înţeles ceea ce este inclus în protocol şi implicaţiile participării la cercetare. Unii autori au propus să se înregistreze discuţiile referitoare la consimţământul informat. S-a considerat că astfel de „inovări" privind aspectele etice sunt importante în studiile clinice din domeniul psihiatriei, având în

vedere posibilitatea mai scăzută de înţelegere de către unii pacienţi a riscurilor, a beneficiilor şi a alternativelor disponibile.

Pentru a facilita raportarea completă şi transparentă a rezultatelor studiilor clinice randomizate şi controlate, astfel încât acestea să poată fi corect interpretate şi evaluate critic, în 1996 mai mulţi specialişti au luat iniţiativa de a dezvolta un ansamblu de recomandări care au fost grupate într-o declaraţie care s-a numit „Consolidated Standards of Reporting Trials" (CONSORT Statement). Aceasta conţine un număr minim de recomandări pe care autorii trebuie să le aibă în vedere atunci când se pregătesc să-şi raporteze rezultatele obţinute prin astfel de studii. Este vorba de o listă de 25 de itemi care se referă la designul cercetării, la analiza şi la interprearea datelor. În plus, au apărut recomandări pentru raportarea studiilor clinice randomizate şi controlate în care se folosesc designuri, date sau intervenţii particulare *(Extensions of the CONSORT Statement).* Recomandările au fost revizuite în 2001 şi în 2010 (CONSORT Checklist 2010) (CONSORT Group 2010).

Studii epidemiologice

Cercetările epidemiologice pot fi exprimentale sau neexprimentale.

În cadrul lor se analizează relaţia dintre factorii de risc şi starea de sănătate prin studiul comparativ al magnitudinii relative a îmbolnăvirilor în grupuri supuse sau nu acţiunii factorului de risc (Fleming şi Hsieh, 2002). Pentru aceasta se compară valorile indicilor de morbiditate din grupul care a fost expus la acţiunea factorilor de risc cu cele din grupul în care aceşti factori au fost absenţi. Prin astfel de cercetări se urmăreşte cunoaşterea factorilor care explică variaţia ratelor tulburărilor.

Statisticile folosite în studiile epidemiologice

Pentru evaluarea morbidităţii psihiatrice se pot folosi mai mulţi indicatori.

Incidenţa se referă la numărul de cazuri nou apărute într-o populaţie. Se poate măsura densitatea incidenţei sau incidenţa cumulativă (Fleming şi Hsieh, 2002).

Densitatea incidenţei se referă la numărul de cazuri noi raportat la unitatea populaţională şi unitatea de timp. Se exclud toate persoanele care au prezentat boala la începutul perioadei de observaţie a populaţiei cu risc de îmbolnăvire. Densitatea incidenţei se exprimă printr-o rată: *număr de cazuri noi / (volumul populaţiei studiate × numărul de ani de urmărire), de exemplu n cazuri la 1 000 de persoane-ani.*

Incidenţa cumulativă este folosită pentru a descrie probabilitatea de apariţie a bolii într-un grup populaţional. Incidenţa cumulativă observată se exprimă prin numărul de îmbolnăviri apărute într-un anumit interval de timp raportat la volumul populaţiei în care riscul de îmbolnăvire este prezent. Atunci când sunt observaţi toţi

membrii unei populaţii, incidenţa cumulativă poate fi folosită pentru a se estima riscul individual de îmbolnăvire pentru intervalul de timp considerat sau pentru a se estima complementul lui matematic, rata de supravieţuire. De obicei, pe parcursul perioadei de observaţie unii subiecţi ies din studiu din diferite motive şi atunci estimările incidenţei cumulative şi ale riscului de îmbolnăvire pot fi distorsionate. Calcularea incidenţei cumulative observate este indicată numai atunci când este vorba de populaţii stabile. În caz contrar, determinarea densităţii incidenţei este mai potrivită.

Se face uneori distincţia între: incidenţa primului episod – care este raportul dintre numărul indivizilor care au prezentat un prim episod de boală în intervalul considerat şi numărul de persoane care nu au avut anterior nicio tulburare psihică - şi incidenţa totală care se referă la prezenţa tuturor episoadelor de boală pe parcursul intervalului, incluzându-se şi persoanele cu un istoric de boală (Eaton şi colab.,1989).

Prevalenţa se referă la proporţia persoanelor dintr-o populaţie care prezintă o tulburare. În calculul prevalenţei se includ atât cazurile noi, cât şi cele vechi. Valoarea indicelui de prevalenţă va fi influenţată atât de incidenţa tulburării, cât şi de durata ei. Se poate calcula: *1.* prevalenţa la un moment dat, într-o anumită zi (*point prevalence*); *2.* prevalenţa pe o anumită perioadă (şase luni sau un an). În calculul ei se includ toate cazurile existente la începerea perioadei şi toate cazurile noi care apar de-a lungul intervalului; *3.* prevalenţa pe parcursul vieţii (*lifetime prevalence*) care presupune stabilirea numărului de persoane care au prezentat tulburarea oricând pe parcursul vieţii. Se vorbeşte în acest caz şi de proporţia supravieţuitorilor afectaţi; *4.* prevalenţa persoanelor tratate, reprezentând numărul de persoane care au fost tratate pentru tulburarea respectivă, într-o anumită zonă geografică şi într-o anumită unitate de timp.

Mortalitatea indică numărul de decese înregistrate în unitatea de timp.

Pentru că ratele de prevalenţă şi incidenţă variază în funcţie de o serie de variabile socio-demografice, se obişnuieşte să se calculeze ratele pentru fiecare sex şi pentru diferite grupe de vârstă. În studiul *Epidemiological Catchment Area* (ECA) s-au calculat ratele de incidenţă pe vârste, sex, centru şi s-au derivat curbele corespunzătoare relaţiei dintre vârstă şi incidenţă, separat pentru fiecare sex (Eaton şi colab.,1989).

În studiile epidemiologice de estimare a ratelor de îmbolnăvire pe parcursul vieţii se calculează:

– **riscul pe parcursul vieţii**, definit prin proporţia persoanelor dintr-o generaţie care se expectează că vor dezvolta tulburarea până la o anumită vârstă, dacă toate persoanele neafectate ar fi supravieţuit până la acea vârstă;

– **incidenţa pe parcursul vieţii**, definită prin proporţia persoanelor dintr-o generaţie care au avut tulburarea respectivă până la o anumită vârstă, incluzându-i şi pe cei decedaţi;

– **raportul morbiditate-risc** care ajustează incidenţa pe parcursul vieţii prin proporţia persoanelor neafectate care au murit înainte de a împlini o anumită vârstă.

Pentru estimarea importanţei diferiţilor factori care pot influenţa apariţia şi evoluţia unei tulburări se folosesc diferite măsuri:

– **riscul de îmbolnăvire** la cei expuşi la acţiunea unui factor de risc se măsoară prin raportul dintre numărul persoanelor care dezvoltă tulburarea şi numărul total al persoanelor expuse la acţiunea factorului respectiv;

– riscul relativ, raportul dintre incidenţa unei tulburări la persoanele expuse şi incidenţa aceliaşi tulburări la un grup neexpus la acţiunea factorului. Este o evaluare a creşterii riscului de dezvoltare a unei tulburări la cei expuşi comparativ cu cei neexpuşi. Atunci când nu se cunoaşte incidenţa tulburării, riscul relativ poate fi aproximat prin raportul dintre probabilitatea de îmbolnăvire la cei expuşi şi probabilitatea de îmbolnăvire la cei neexpuşi (*odds ratio*). Paykel (1978) a folosit o formulă modificată a riscului relativ, stabilind că un eveniment puternic stresant, de tipul decesului unei persoane apropiate a mărit riscul de a dezvolta un episod depresiv în următoarele 6 luni printr-un factor de 6,5, iar al unei psihoze printr-un factor de 3,9;

– **riscul atribuit** este o evaluare a proporţiei tulburării într-o populaţie expusă acţiunii unui factor de risc, proporţie care poate fi atribuită acelei expuneri. Este riscul adiţional care decurge din expunere, valoare care se adaugă riscului celor neexpuşi. Derivă prin scăderea incidenţei bolii la cei neexpuşi din valoarea ratei pentru cei expuşi. El poate fi folosit pentru estimarea reducerii ratei unei tulburări în populaţia expusă atunci când se previne expunerea la factorul de risc respectiv (Backett şi Robinson, 1992);

– **procentul riscului atribuit** reprezintă procentul maxim care poate fi atribuit direct expunerii la factorul de risc (Backett şi Robinson, 1992). El poate indica importanţa factorului de risc respectiv. Cooke şi Hole (1983) au calculat valoarea procentuală a riscului populaţional atribuit evenimentelor de viaţă, folosind o formulă de calcul simplă, bazata pe tabelele de contingenţă.Valoarea lui indică procentul maxim de cazuri ale căror tulburări psihice pot fi atribuite direct prezenţei unui eveniment de viaţă stresant. Măsura poate indica şi procentul de cazuri care nu ar mai prezenta tulburarea dacă evenimentele nu s-ar mai produce. Potrivit datelor lui Cooke, în grupurile comunitare formate din bărbaţi şi femei, la circa o treime dintre cazuri dezvoltarea tulburării a putut fi atribuită direct intervenţiei unui eveniment stresant. În grupurile formate numai din femei procentul a variat între 35 şi 54. Atunci când s-a ţinut cont de natura evenimentului şi de tipul de tulburare, procentele s-au diferenţiat. Finlay-Jones şi Brown (1982) au găsit că trei pătrimi dintre cazurile cu tulburări anxioase puteau fi atribuite direct producerii unui eveniment implicând o ameninţare şi 1/20 resimţirii unui eveniment de tipul pierderii unei persoane apropiate. Atunci când a fost vorba de depresie, aproape trei cincimi dintre cazuri au putut fi atribuite direct resimţirii unui eveniment de tip pierdere.

Designurile unor astfel de cercetari se diferenţiaza în funcţie de o serie de factori: momentul culegerii datelor raportat la acţiunea factorului de risc şi la apariţia bolii, separarea temporală a evaluărilor factorului de risc şi a prezenţei bolii, metoda de eşantionare folosita, costurile, fezabilitatea, volumul de informaţii obţinut (Miettinen, 1985).

Strategia de investigare epidemiologică poate fi transversală sau longitudinală, prospectivă sau retrospectivă, activă sau pasivă.

Cercetările transversale permit cunoaşterea distribuţiei existente la un anumit moment dat la nivelul unui grup. Se face o singură determinare a ratei tulburării, urmată eventual de analiza corelatelor ei. Se poate aprecia astfel destul de repede amploarea şi răspândirea fenomenului, importanţa lui şi se pot lua deciziile care se impun. Analiza comparativă poate evidenţia relaţii specifice între frecvenţa tulburărilor şi expunerea diferenţiată la anumiţi factori. Astfel de cercetări au de obicei o durată mai scurtă şi costuri mai mici.

Cercetările longitudinale implică evaluări repetate ale ratelor tulburărilor la nivelul aceluiaşi grup de subiecţi (panel) sau în grupuri de persoane care au o caracteristică comună, de exemplu acelaşi an de naştere (cohortă). Grupurile sunt urmărite pe o anumită perioadă, studiindu-se variaţia în timp a ratelor şi factorii asociaţi acesteia. Se pot contura tendinţele temporale şi se poate anticipa evoluţia.

Alegerea metodelor într-un studiu longitudinal trebuie făcută cu multă rigoare pentru că metodologia nu va mai putea fi îmbunătăţită ulterior, fără riscul de a se pierde cazurile. Asemenea cercetări se pot realiza numai dacă există suficiente garanţii privind menţinerea colaborării subiecţilor pe perioade lungi de timp, stabilitatea sau continuitatea echipei de evaluatori şi asigurarea resurselor financiare necesare pe parcursul mai multor ani. Sunt studii ale căror rezultate se obţin târziu şi care impun costuri mari.

Orice factor care intervine pe parcursul desfăşurării studiului şi care acţionează în sensul ieşirii din studiu a anumitor categorii de subiecţi (refuz de a mai participa, mutare, deces etc.) poate să distorsioneze rezultatele. Se recomandă ca reevaluările să fie planificate încă de la începerea studiului şi să se depună toate eforturile pentru ca să se asigure cooperarea subiecţilor. Dacă eşantionul este selectat dintr-o populaţie stabilă, cu scopul reducerii numărului de persoane care vor părăsi studiul, rezultatele s-ar putea să fie influenţate de particularităţile acestei populaţii.

Probabilitatea pierderii subiecţilor pe parcursul desfăşurării studiului este cu atât mai mare cu cât durata urmăririi este mai lungă şi acest fapt trebuie luat în considerare la stabilirea volumului eşantionului. Ieşirea selectivă din studiu a anumitor categorii de subiecţi poate duce la modificarea structurii eşantionului, acesta încetând să mai fie reprezentativ pentru populaţia de referinţă. Se recomandă să se realizeze analize comparative ale cazurilor ieşite şi rămase în studiu pe variabilele care pot influenţa rezultatele, pentru a se putea aprecia posibilitatea de generalizare a acestora. Este important să se ştie în ce măsură structura grupului de subiecţi rămaşi în studiu la evaluarea finală este comparabilă cu cea a eşantionului iniţial.

De multe ori strategia transversală se combină cu cea longitudinală, aşa cum s-a întâmplat şi în studiul american *Epidemiological Catchment Area* (ECA) (Regier şi colab., 1984). După evaluarea transversală s-a trecut la urmărirea longitudinală a persoanelor care nu au prezentat tulburări psihice la evaluarea iniţială pentru a se

evidenţia ratele de incidenţă. Au fost urmărite şi cazurile cu tulburări psihice pentru a se putea aprecia ratele de remisie şi de recurenţă. Modelul longitudinal a permis şi analiza solicitărilor de asistenţă de specialitate pe parcursul anului de urmărire.

Se face distincţia între strategii epidemiologice **prospective** şi **retrospective**. In studiile **prospective** un grup populaţional este urmărit pe parcursul unei perioade de timp, fapt ce permite surprinderea factorilor asociaţi apariţiei tulburării. În astfel de studii procesul de culegere a datelor poate fi controlat şi astfel evaluările sunt mai fidele. În cazul unor tulburări cu frecvenţă scăzută, selecţia cazurilor şi, implicit, durata cercetării se pot prelungi mult. În plus, pierderea cazurilor pe parcursul desfăşurării studiului poate modifica structura eşantionului.

În studiile **retrospective** determinarea ratelor tulburărilor se face prin metode pasive, plecând de la datele consemnate în foile de observaţie, în registrele de consultaţii etc. Concluziile vor depinde de calitatea acestor date, distorsiunile putând interveni în momentul culegerii lor (acurateţea observaţiei, precizia instrumentului de evaluare), consemnării sau păstrării lor (înregistrare incompletă, selectivă). Documentele medicale ale tuturor bolnavilor psihici internaţi pe parcursul a aproape patru decenii (1913-1950) la Clinica psihiatrică Henry Phipps, a Spitalului Johns Hopkins au oferit informaţii extrem de valoroase pentru cercetarea epidemiologică; asemenea date bazate pe observaţii nuanţate, amănunţite, atent consemnate şi bine păstrate au fost folosite în multe studii asupra schizofreniei.

În studiile retrospective trebuie să se ţină seama de faptul că numai o parte dintre tulburările psihice diagnosticabile se regăsesc în evidenţele serviciilor de specialitate. Referirea pentru asistenţă depinde şi de o serie de alţi factori, precum recunoaşterea prezenţei tulburării de către pacient sau de către familia acestuia, accesibilitatea la serviciile medicale, căutarea unor beneficii secundare etc.

Pentru analiza tendinţelor de evoluţie pe termen lung ale ratelor tulburărilor psihice, strategia cea mai indicată este cea de urmărire longitudinală a unor eşantioane reprezentative din generaţii succesive; se poate studia astfel influenţa unor variabile diverse – socio-demografice, biologice, psihologice – asociate debutului sau recurenţei tulburărilor. Folosirea metodelor statistice multivariate pentru prelucrarea datelor obţinute prin astfel de studii permite analiza variaţiei ratelor de prevalenţă în funcţie de vârstă, perioada de timp, precum şi modificarea acestor valori de la o generaţie la alta (Witchen şi colab.,1994). Astfel de studii sunt însă rare. În lipsa lor se folosesc datele anchetelor comunitare transversale care stabilesc frecvenţa tulburării psihice la un anumit moment dat sau în perioadele trecute. Apoi datele sunt tratate ca şi cum ar fi fost derivate printr-un studiu prospectiv, început de la naştere, folosindu-se vârsta de debut sau vârsta la momentul interviului ca perioadă de supravieţuire. Problemele pe care le ridică o astfel de aproximare a strategiei prospective reale au fost discutate de Fombonne (1994). Pot apărea artefacte legate de dificultatea de evocare a episoadelor anterioare. Pot interveni de asemenea erori de măsurare; de exemplu stabilitatea test-retest a ratelor pe parcursul vieţii a fost destul de scăzută în anchetele epidemiologice de tipul ECA în care s-a folosit *Diagnostic In-*

terview Schedulre (DIS), fapt ce pune sub semnul îndoielii acurateţea estimării lor. Interpretarea datelor obţinute prin astfel de studii transversale pune şi ea probleme. Modificarea ratelor tulburărilor pe parcursul timpului poate fi legată de schimbările intervenite la nivelul structurii de vârstă a populaţiei, atunci când incidenţa tulburării variază în funcţie de vârstă, de creşterea incidenţei în anumite perioade („epidemice") sau de accentuarea vulnerabilităţii unor grupuri care au trecut prin anumite experienţe comune (Fombonne, 1994).

Fleming şi Hsieh (2002) au distins trei categorii de studii epidemiologice: **experimentale, neexperimentale sau observaţionale** şi **hibride.** Sunt prezentate în continuare diferitele tipuri şi subtipuri de studii epidemiologice şi problemele metodologice specifice, aşa cum sunt ele descrise de cei doi autori.

În cercetările **experimentale** se pleacă de la ipoteze explicite privind relaţiile cauzale şi acestea sunt verificate prin studii controlate. Cercetătorul controlează alocarea subiecţilor în grupul experimental şi în cel de control şi condiţiile experimentale din fiecare grup. Subiecţii sunt alocaţi aleator în grupuri şi sunt urmăriţi pentru a se înregistra apariţia fenomenului studiat: îmbolnăvirea, decesul. Specialistul care evaluează cazurile în vederea încadrării lor diagnostice nu primeşte informaţii privind apartenenţa fiecărui caz la grupul experimental sau la cel de control (evaluarea „oarbă"). Chiar în cazul alocării aleatoare a subiecţilor între cele două grupuri pot să existe diferenţe între ele pe unii factori externi care ar putea să influenţeze ratele de apariţie a bolii. De aceea este necesar să se analizeze posibilele diferenţe dintre grupuri pe astfel de variabile şi să se controleze efectul lor în analiza statistică.

Cercetările epidemiologice **neexperimentale sau observaţionale** includ studii: **transversale, pe cohorte, cu grupuri de control** (Fleming şi Hsieh, 2002).

În studiile **transversale** informaţiile referitoare la expunere şi la boală se obţin în acelaşi moment de timp şi ambele se referă la perioada curentă. Cercetarea se realizează pe eşantioane reprezentative pentru populaţia unei anumite regiuni geografice. Includerea subiecţilor în studiu nu se face în funcţie de expunerea la acţiunea unui factor de risc sau de starea de sănătate. Toate informaţiile referitoare la aceste aspecte se obţin în cursul cercetării prin interviul direct cu subiectul, prin intervievarea telefonică sau prin poşta electronică. Subiecţii sunt intervievaţi de specialişti prin folosirea unor instrumente standardizate, în vederea încadrării lor diagnostice în funcţie de criterii validate. Se compară ratele de prevalenţă în grupul expus la acţiunea factorului de risc şi în grupul la care expunerea nu a fost prezentă. Printr-o astfel de abordare se pot obţine informaţii referitoare la frecvenţa cazurilor care îndeplinesc criteriile diagnostice, indiferent dacă acestea au fost luate sau nu în evidenţă, dacă au fost tratate sau nu. Se poate analiza şi frecvenţa tulburărilor subsindromice.

Evaluarea factorilor de risc şi a prezenţei bolii, cu referire exclusivă la perioada curentă, nu permite analizarea relaţiei cauză-efect. Uneori în cadrul studiilor transversale se încearcă obţinerea de date referitoare la prezenţa unor factori de risc în

perioada anterioară. În asemenea cazuri apar probleme legate de evocarea selectivă a acestora din motive variate: uitare, neraportarea intenţionată a unor evenimente, prezentarea lor distorsionată pe fondul dezvoltării procesului psihopatologic etc. Ar trebui să existe posibilitatea ca informaţiile referitoare la evenimentele trecute să poată fi obţinute şi din alte surse: familie, şcoală, loc de muncă, comunitate (Fleming şi Hsieh, 2002).

În cercetările pe **cohorte** includerea subiecţilor în studiu se face în funcţie de o caracteristică a lor prezentă anterior debutului bolii. Ele se diferenţiază astfel de studiile cu grup de control în care selecţia subiecţilor se face în funcţie de prezenţa bolii, dar şi de studiile transversale care se realizează pe un eşantion reprezentativ pentru o anumită populaţie. Subiecţii incluşi în studiu sunt urmăriţi de-a lungul unei perioade de timp pentru a se surprinde acţiunea factorilor de risc şi apariţia bolii. Evaluarea riscului şi a bolii se face atunci când ele apar. Dintre toare studiile neexperimentale, acest design oferă cea mai bună posibilitate de separare a cauzei şi a efectului. Astfel de cercetări pot fi costisitoare şi greu de realizat atunci când se scurge o lungă perioadă de timp între expunerea la acţiunea factorului de risc şi apariţia bolii sau atunci când intensitatea factorului de risc variază de-a lungul timpului (Fleming şi Hsieh, 2002).

Studiile pe cohorte pot fi ***prospective*** sau ***retrospective***

În cercetările ***prospective*** persoane fără tulburări psihice la luarea în studiu sunt urmărite pe parcursul timpului. Criteriul de includere pune o serie de probleme; definirea operaţională a „absenţei tulburării psihice" este dificilă; debutul poate fi insidios, simptomele prodromale uşoare pot fi uneori mai greu de sesizat.

Uneori o cohortă selectată într-un studiu transversal poate să fie urmărită ulterior în cadrul unei cercetări prospective. Aşa s-a procedat în studiul ECA din SUA (Eaton şi colab., 1989), în studiul Lundby din Suedia (Hagnell şi colab.,1982), în studiul *Stirling County* din Canada (Murphy şi colab., 1988).

Alteori se procedează la o stratificare a cohortelor în funcţie de gradul de expunere la acţiunea factorilor de risc. Se selecteatează o cohortă la nivelul căreia factorul de risc a fost prezent şi apoi se caută cohorte adecvate pentru studiul comparativ, acestea fiind formate din subiecţi neexpuşi sau cu niveluri de expunere relativ mai reduse. Fleming şi Hsieh (2002) au punctat câteva dintre problemele metodologice care apar în astfel de studii: asigurarea comparabilităţii cohortelor selectate; evaluarea şi controlarea factorilor externi care ar putea influenţa rezultatul, fie că este vorba de cei prezenţi la luarea în studiu sau cei care apar pe parcurs; durata prelungită de urmărire în cazul tulburărilor cu o lungă perioadă de latenţă a manifestării simptomelor după acţiunea factorului de risc; procedurile de evaluare complicate şi costisitoare; riscul pierderii subiecţilor de-a lungul desfăşurării cercetării; artefactele apărute ca urmare a evaluărilor repetate ale persoanelor. Atunci când acţiunea factorului de risc variază în timp şi/sau apare o expunere cumulată, este necesar să se monitorizeze atât expunerea, cât şi apariţia bolii. În situaţia în care astfel de studii se desfăşoară de-a lungul mai multor decenii, este posibil ca grupurile selectate iniţial

să nu mai fie reprezentative pentru generaţia tânără existentă la finalizarea studiului. Cunoştinţele privitoare la factorii de risc se pot îmbogăţi de-a lungul timpului, iar noii factori de risc identificaţi s-ar putea să nu fi fost avuţi în vedere la proiectarea studiului.

În studiile ***retrospective*** informaţiile privind prezenţa tulburărilor se obţin la începerea studiului, iar cele referitoare la factorii de risc sunt extrase din înregistrările anterioare sau curente. Pe baza lor se încearcă să se localizeze temporal acţiunea factorilor de risc şi a debutului tulburărilor pentru a se analiza relaţia cauză-efect. Problema metodologică cea mai importantă în astfel de studii este cea a existenţei şi a calităţii datelor disponibile, în condiţiile în care nu există un control al modului de culegere şi al exactităţii consemnării lor. Nici variabilele externe care ar fi putut să influenţeze starea de sănătate nu pot fi controlate. Subiecţii sunt incluşi în studiu în funcţie de prezenţa tulburării; grupul astfel definit poate să nu fie reprezentativ pentru populaţia generală. Uneori contactarea subiecţilor menţionaţi în evidenţele anterioare poate să fie dificilă.

Studiile cu grup de control presupun selectarea a două grupuri: unul include cazuri care prezintă un anumit tip de tulburare şi un altul este format din subiecţi de control care nu prezintă tulburarea respectivă. Cele două grupuri sunt comparate pe mai multe caracteristici, curente sau de istoric, posibil relevante pentru etiologia tulburării respective (MacMahon şi Pugh, 1970). Prin astfel de studii se pot obţine informaţii privind frecvenţa relativă a tulburării la persoanele expuse la acţiunea factorilor de risc.

Cazurile sunt definite în raport cu criterii diagnostice valide, formulându-se reguli clare de includere şi de excludere. Subiecţii din grupul de control sunt selectaţi din populaţia în care au apărut cazurile, prin eşantionare sistematică sau probabilistă.

Cele două grupuri trebuie să fie comparabile pe variabilele externe care nu au legătură cu factorii de risc, de exemplu pe variabilele socio-demografice. Se poate opta pentru împerecherea subiecţilor din cele două grupuri sau pentru egalizarea proporţiilor variabilelor externe în grupurile de lucru. Egalizarea grupurilor devine dificilă pe măsură ce creşte numărul de variabile pe care grupurile trebuie să fie comparabile. Controlarea influenţei posibile a acestor factori externi se poate face şi în cadrul prelucrării statistice a datelor.

Informaţiile referitoare la expunerea la factorii de risc se obţin retrospectiv. Pot fi luaţi în considerare mai mulţi factori de risc, independenţi sau corelaţi. Trebuie stabilite criterii clare pentru evaluarea expunerii curente şi a celei precedente. Pentru ambele grupuri ar trebui să se folosească aceleaşi surse de informare privind expunerea şi metode similare de culegere a datelor. Este important să fie consultate înregistrările referitoare la prezenţa factorilor de risc anterior debutului tulburării. Ar trebui reduse cât mai mult posibil distorsiunile legate de evocarea incompletă, selectivă. Evaluatorul nu trebuie să deţină informaţii privind apartenenţa fiecărui subiect la un anumit grup. S-a recomandat să se verifice comparabilitatea informa-

ţiilor referitoare la expunere în cele două grupuri; de exemplu, frecvenţa non-răspunsurilor, a raportării prezenţei altor factori externi (Fleming şi Hsieh, 2002). Uneori se pot defini mai multe grupuri de control diferite. Raportarea cazurilor la grupuri de control variate poate oferi mai multe informaţii privind gradul de asociere dintre anumiţi factori de risc şi prezenţa tulburării. Ea poate contribui şi la identificarea surselor posibile ale eventualei variaţii a rezultatelor.

În unele situaţii comparaţia nu se referă la grupuri diferite de subiecţi, ci la perioade distincte din istoricul de viaţă al aceluiaşi grup de subiecţi. Se compară frecvenţa apariţiei unei tulburări (depresive, anxioase) după producerea unui eveniment (cutremur) cu cea observată în absenţa expunerii. Se defineşte un anumit interval de timp după producerea evenimentului acut, iar pentru control se foloseşte o perioadă anterioară similară, aleasă întâmplător, în care evenimentul nu a intervenit. Se poate calcula riscul de apariţie a tulburărilor după producerea evenimentului. Se poate deriva şi o măsură empirică a perioadei de latenţă până la manifestarea simptomelor, identificându-se momentul în care riscul de apariţie a tulburării atinge valoarea maximă (Fleming şi Hsieh, 2002).

Pentru a se putea ţine seama de specificul fenomenelor psihice studiate şi pentru a răspunde unor obiective particulare s-au făcut diverse completări ale designului studiilor observaţionale. Aceste variante au fost grupate de Fleming şi Hsieh (2000) în categoria **studiilor epidemiologice hibride**. Sunt menţionate în continuare câteva tipuri de studii incluse în această categorie.

Studii transversale repetate. În momente de timp diferite se extrag din populaţia generală eşantioane independente pe care se fac evaluări separate. Se poate analiza modificarea în timp a ratelor tulburărilor şi variaţia gradului de asociere dintre expunerea la factori de risc şi apariţia tulburării.

Studii multistadiale. Se combină elemente din designul cercetărilor cu grup de control şi din cel al studiilor transversale. Într-o primă fază se realizează un studiu transversal, folosind un instrument de *screening* scurt. Pe baza informaţiilor obţinute în etapa de *screening*, în etapa următoare se selectează un eşantion mai mic de cazuri, identificate pe baza *screening*-ului, şi un eşantion de control, dintre non-cazurile de la *screening*. Se aprofundează analiza pe aceste eşantioane mai mici. Se pot face estimări ale prevalenţei, ponderând datele obţinute în funcţie de probabilitatea de selecţie a cazurilor la fiecare stadiu şi ajustându-le în funcţie de erorile de clasificare pe baza instrumentului de *screening*. Se fac ajustări şi ale varianţei în funcţie de schema de eşantionare folosită. Acurateţea estimărilor depinde în bună măsură de calităţile psihometrice ale instrumentului de *screening* folosit pentru definirea cazurilor.

Studiile *panel* se bazează pe designul studiilor pe cohorte. Se măsoară în mod repetat atât expunerea la factorii de risc, cât şi caracteristicile bolii la fiecare dintre evaluările succesive. Studiul permite suprinderea modificărilor care pot apărea pe parcursul desfăşurării studiului la nivelul gradului de expunere şi al indicilor de morbiditate

Meta-analiza

În cadrul meta-analizei se trec în revistă, se combină şi se sumarizează rezultatele cercetărilor anterioare asupra unui anumit efect (Neill, 2006). Este o metodă de combinare a rezultatelor mai multor studii pentru a se obţine o sinteză cantitativă. Ea presupune o examinare sistematică a studiilor realizate de colective variate, cercetări în care s-au raportat anumite rezultate privind un efect specific, într-un grup populaţional. Rezultatele cercetărilor cu un subiect comun şi cu ipoteze asemănătoare sunt reunite şi analizate în cadrul unui studiu de mai mari dimensiuni. Rezultatele raportate sunt introduse într-o bază de date şi această meta-bază de date este meta-analizată descriptiv şi apoi inferenţial în vederea testării unor ipoteze Printr-o meta-regresie se obţine o măsură comună a mărimii efectului (Neill, 2006). Eşantioanele pe care se realizează studiile izolate sunt de multe ori prea mici pentru a se putea detecta în mod clar prezenţa unui efect terapeutic. Meta-analiza reprezintă o modalitate de creştere a puterii statistice prin combinarea rezultatelor tuturor studiilor disponibile.

Se face distincţia între trecerile în revistă sistematice ale studiilor cu un subiect comun şi meta-analize. Primele au de obicei un caracter narativ şi oferă un sumar riguros structurat al unei probleme clinice specifice. Modul de identificare a studiilor, criteriile de selecţie a lor, metodele de analiză a datelor sunt clar specificate. Trecerile în revistă sistematice au însă o serie de limite. DeCoster (2004) a punctat câteva dintre acestea. Ele se bazează pe semnificaţia statistică pentru evaluarea şi comparaţia studiilor. Valoarea testelor de semnificaţie depinde de mărimea eşantionului; în aceste condiţii un efect slab poate fi făcut să pară destul de mare prin simpla creştere a numărului de subiecţi investigaţi. În trecerile în revistă sistematice nu se folosesc reguli clare de inferenţă de la datele studiilor izolate la generalizările referitoare la ansamblul literaturii. Ele nu permit analiza influenţei pe care unele variabile o pot avea asupra mărimii efectului. Prin meta-analize se trece de la studii izolate la integrarea rezultatelor obţinute într-o multitudine de cercetări, accentul mutându-se de la examinarea semnificaţiei statistice la evaluarea mărimii efectului, a valorii lui pentru practica clinică. Meta-analiza poate fi privită ca o trecere în revistă sistematică care foloseşte metode statistice specifice pentru estimarea mărimii efectului şi pentru identificarea factorilor care o influenţează. Pentru DeCoster (2004), scopul principal al meta-analizelor este acela de a oferi trecerilor în revistă sistematice din literatură o rigoare asemănătoare cu cea a cercetărilor experimentale.

Prima meta-analiză a fost realizată în 1904 de către Karl Pearson, în încercarea de a depăşi problema puterii scăzute a studiilor pe grupuri mici de subiecţi. Termenul de meta-analiză a fost introdus de psihologul Gene Glass în 1976. În medicină, prima meta-analiză datează din 1955 şi a estimat mărimea efectului *placebo* în durerea resimţită după intervenţii chirurgicale, în angina pectorală sau în gripă. La început meta-analizele au fost folosite pentru a se analiza rezultatele

studiilor clinice randomizate din domeniul patologiei cardiovasculare, oncologiei. După înfiinţarea în 1992 a Centrului Cochrane de la Oxford, care şi-a propus spă realizeze treceri în revistă sistematice ale studiilor medicale şi să răspândească rezultatele acestora, numărul meta-analizelor a crescut mult.

În mod tradiţional prin meta-analize s-a urmărit să se obţină o măsură unică a mărimii efectului evidenţiat în variate studii. Multe dintre meta-analizele actuale nu se mai limitează la simpla combinare a mărimii efectelor, ci extind analiza către examinarea variabilelor care explică diferenţele dintre rezultatele studiilor cu acelaşi subiect. Este examinată variaţia mărimii efectelor la nivelul studiilor şi sursele ei. Se apreciază în ce măsură variaţia observată este mai mare decât cea expectată, se caută sursele posibile ale variaţiei excesive – instrumentele de evaluare, caracteristicile eşantioanelor, designul cercetării – şi se testează valoarea lor predictivă. Uneori este posibil să se introducă corecţii statistice ale măsurilor efectului în funcţie de anumite deficienţe metodologice observate, precum erorile de măsurare sau variaţia limitată a scorurilor.

Realizarea unei meta-analize presupune parcurgerea paşilor definitorii pentru orice cercetare: formularea problemei, strângerea şi prelucrarea datelor, raportarea rezultatelor. Principalele etape, aşa cum au fost ele prezentate de DeCoster (2004), sunt: definirea relaţiei care va fi urmărită, identificarea şi obţinerea cercetărilor în care s-a studiat relaţia, extragerea datelor şi derivarea unei măsuri a efectului comun, analiza distribuţiei mărimii efectului şi a importanţei moderatorilor, interpretarea şi raportarea rezultatelor.

În protocolul iniţial se specifică obiectivul, ipotezele care vor fi testate, grupurile care vor fi studiate, criteriile care vor fi folosite pentru a se identifica şi a se selecta studiile, metodele de prelucrare a datelor.

Studiile ale căror rezultate vor fi incluse în analiză se selectează în funcţie de criterii clare privind metodologia folosită. Concluziile meta-analizei vor fi influenţate într-o măsură hotărâtoare de modul în care au fost obţinute rezultatele în studiile primare. Introducerea în meta-analiză a unor date nesigure va vicia rezultatele, oricât de corect vor fi ele analizate ulterior. Pentru a se evita acest lucru este necesar să se excludă studiile inadecvate din punct de vedere metodologic. În acest scop, trebuie să se analizeze cu atenţie informaţiile referitoare la procedura de selecţie a cazurilor, designul cercetării, instrumentele de evaluare folosite, modul de definire a tratamentului şi cel de evaluare a rezultatelor. S-a recomandat să se reţină numai studiile în care a existat un grup de control, s-au folosit criterii adecvate de selecţie a cazurilor, s-au repartizat aleator subiecţii în grupurile de lucru, de preferat prin procedura dublu orb, s-au utilizat metode obiective pentru evaluarea rezultatului (Egger, Smith, Phillips, 1997).

Criteriile de includere nu trebuie să fie prea permisive pentru a se evita riscul eterogenităţii măsurilor efectului, dar nici prea restrictive pentru a nu restrânge posibilitatea de generalizare a rezultatelor. Selecţia studiilor se face şi în funcţie de posibilitatea de combinare a datelor. Hugue (1988) a subliniat faptul că pentru a se

putea realiza meta-analiza, studiile clinice independente trebuie să fie considerate combinabile de către investigator. În această etapă este vorba de o decizie clinică. Trebuie să se aprecieze în ce măsură studiile se aseamănă în privinţa obiectivului, a loturilor studiate, a procedurii terapeutice, a evaluării rezultatului. Dacă în urma analizei preliminare se consideră că efectul terapeutic ar putea să varieze destul de mult de la un studiu la altul, combinarea rezultatelor lor nu se mai justifică. Într-o etapă ulterioară eterogenitatea statistică a datelor va fi testată prin metode speciale. Strategia de identificare a studiilor anterioare trebuie să limiteze posibilitatea de apariţie a unor distorsiuni de selecţie. Trebuie să poată fi identificate cât mai multe cercetări în care s-a examinat efectul urmărit. Consultarea unor baze electronice de date (*Medline, Mental Health Abstracts, Psychinfo, Dissertation Abstracts Online, PubMed*), a Registrului Cochrane al.studiilor clinice cu grup de control (*Cochrane Controlled Trials Register*) sau a Registrului Cochrane al trecerilor în revistă sistematice poate facilita identificarea cercetărilor ale căror rezultate au fost publicate. Trebuie avute în vedere şi monografiile, articolele publicate în diverse limbi. Este important să se asigure accesul şi la surse secundare de informare – articole citate, specialişti recunoscuţi din domeniu, firme farmaceutice – pentru a se putea identifica studiile relevante, inclusiv cele ale căror rezultate nu au fost publicate, pentru că datele acestora ar putea să difere sistematic de cele ale cercetărilor publicate. Trebuie evitată apariţia distorsiunilor de publicare; rezultatele care susţin prezenţa efectului sunt mai des şi mai rapid publicate, de regulă în limbi de largă circulaţie, sunt frecvent citate sau republicate. Studiile realizate pe eşantioane mici rămân mai des nepublicate. Ca urmare, în literatura medicală se poate găsi numai o selecţie, posibil distorsionată, a studiilor care au evaluat efectul. Studiile în care s-au pus în evidenţă rezultate negative sau efecte adverse pot să rămână nepublicate. În încercarea de limita un fapt, unele reviste medicale importante au început să solicite înregistrarea cercetărilor trimise spre publicare într-un registru al studiilor clinice.

Reprezentarea grafică a rezultatelor raportate în diferitele studii în funcţie de mărimea eşantionului pe care au fost obţinute poate contribui la identificarea unor posibile erori de selecţie. Pe axa orizontală se reprezintă valoarea mărimii efectului, iar pe cea verticală se reprezintă volumul eşantioanelor. De regulă, rezultatele studiilor mari se publică indiferent de mărimea efectul evidenţiat. Este important să se analizeze distribuţia rezultatelor obţinute în studiile de mici dimensiuni. Atunci când nu există distorsiuni de selecţie, rezultatele studiilor mici se distribuie aleator în jurul mărimii reale a efectului. În cazul în care există distorsiuni de selecţie, distribuţia rezultatelor este asimetrică; rezultatele se concentrează în sectorul „eficacităţii terapeutice", ceea ce denotă faptul că probabilitatea publicării rezultatelor studiilor mai mici a fost mai mare atunci când ele au susţinut existenţa unui rezultat pozitiv. Tendinţa clară de a se obţine rezultate semnificative în studiile realizate pe eşantioane mari este un semn al existenţei unor posibile distorsiuni de publicare, în sensul selectării studiilor cu efecte semnificative (Copas şi Shi, 2002). Se poate presupune

că ar putea exista şi alte studii nepublicate, realizate pe eşantioane mai mici, în care nu s-a evidenţiat un efect semnificativ.

O altă categorie de distorsiuni posibile se referă la extragerea datelor. Pentru reducerea lor se recomandă ca aceasta să se realizeze de către doi investigatori independenţi. Fidelitatea inter-evaluatori trebuie evaluată şi valoarea coeficientului trebuie să fie ridicată (0,80). Se extrag informaţii privind repartizarea subiecţilor în grupurile de lucru, designul experimental, rezultatele, variabilele care le-au influenţat.

Este important să se evalueze calitatea metodologiei folosite în diverse studii pentru a se putea aprecia dacă ea reprezintă sau nu o sursă semnificativă de variaţie a mărimii efectului comun. Pentru a se evita apariţia unor distorsiuni la evaluarea calităţii studiilor, s-a recomandat să se folosească o procedură prin care evaluatorul să nu aibă acces la informaţii referitoare la numele autorului, instituţiei, revistei în care au fost publicate rezultatele, sursele de finanţare etc. (Egger, Smith, Phillips, 1997).

Pentru a putea fi comparate, rezutatele diferitelor studii trebuie să fie standardizate. În cazul unor variabile continue se foloseşte diferenţa dintre valorile medii din grupul experimental şi din cel de control exprimată în unităţi de abatere standard. Dacă efectul se referă la o asociere între două variabile, mărimea lui este apreciată prin coeficienţi de corelaţie. Atunci când rezultatul este binar se calculează raportul şanselor în grupul experimental faţă de cel de control (*odds ratio*) (şansa fiind definită prin raportul dintre numărul de cazuri la care a apărut efectul şi numărul celor la care el nu a fost prezent) sau riscul relativ (raportul dintre numărul de cazuri la care a fost prezent efectul şi numărul total de cazuri).

În continuare, prin analiza datelor trebuie să se verifice dacă efectele puse în evidenţă în studiile izolate sunt suficient de asemănătoare, încât să existe siguranţa că estimarea efectului comun va reprezenta o descriere adecvată a grupului de cercetări. Este o problemă importantă de care va depinde validitatea rezultatelor. Eterogenitatea poate fi de natură clinică, fiind legată de diferenţele dintre studii privind: severitatea bolii, factorii de risc, tipul şi doza administrată, tratamentele asociate, definirea rezultatului. Poate să existe şi o eterogenitate metodologică, apărută ca urmare a variaţiei calităţii metodologiei, a duratei de urmărire, a modului de analiză a datelor (Glasziou şi Sanders, 2002). Estimările efectului tratamentului pot să varieze şi în mod întâmplător. Trebuie să se stabilească dacă variaţia existentă este mai mare decât cea care ar putea să apară întâmplător. Dacă se constată acest lucru, există o eterogenitate statistică. Pentru punerea în evidenţă a eterogenităţii statistice se folosesc teste statistice sau metode grafice. O statistică frecvent folosită este testul Q al lui Cochrane. Acest test ponderează pătratul diferenţei dintre estimarea efectului în fiecare grup şi estimarea globală a mărimii efectului prin inversul varianţei estimate a efectului. Atunci când valoarea acestei statistici este mare (valorile individule ale efectului se abat mult de la efectul mediu) se repinge ipoteza omogenităţii (Sutton şi colab., 2002).

Reprezentarea grafică a distribuţiei mărimilor efectului în studiile selectate poate oferi o imagine a gradului de omogenitate al rezultatelor (Baujat şi colab., 2002). Se obişnuieşte să se dispună pe verticală studiile în ordinea anului de apariţie. Pe scala orizontală, în dreptul fiecărui studiu, se reprezintă mărimea efectului şi intervalele lui de încredere (*forest plot*) (Higgins şi Green, 2009). Prin marcarea zonei efectului nul (absenţa unei diferenţe semnificative între grupul experimental şi cel de control) se poate vizualiza şi direcţia efectului raportat. Uneori se reprezintă şi mărimea eşantionului folosit în fiecare cercetare, variind dimensiunile semnului grafic utilizat pentru marcarea mărimii efectului.

Atunci când în urma analizei se pune în evidenţă o heterogenitate a rezultatelor, cercetătorul are la dispoziţie câteva opţiuni. Se poate renunţa la realizarea meta-analizei pentru că rezultatele ei ar putea să fie viciate. Dacă valoarea statisticii de omogenitate este semnificativ diferită de zero, se pot exclude succesiv studiile în care s-au raportat valori extreme ale mărimii efectului, până când valoarea statisticii de omogenitate încetează să mai fie semnificativ diferită de zero. Se poate calcula apoi proporţia studiilor care a trebuit să fie excluse pentru a se atinge criteriul de omogenitate; aceasta va fi avută în vedere în analiza de sensibilitate. S-au propus şi câteva metode prin care rezultatele eterogene să poată fi incluse în analiză. Se poate modifica scala pe care sunt măsurate rezultatele; pentru rezultatele binare, trecerea de la măsura absolută la cea relativă poate reduce eterogenitatea, iar în cazul variabilelor continue transformarea logaritmică poate fi uneori o soluţie. Se poate apela la modelul de regresie cu efecte întâmplătoare care ia în considerare eterogenitatea studiilor. Se poate recurge la o meta-regresie în care mărimea efectului este analizată în funcţie de câteva covariabile sau se pot realiza analize separate pe subgrupuri de pacienţi.

După ce s-a analizat omogenitatea rezultatelor, se poate trece la derivarea estimărilor efectului comun şi a intervalelor lui de încredere. Pentru a se calcula efectul comun este necesar ca efectele puse în evidenţă în diferite studii să fie ponderate în funcţie de mărimea eşantionului în cadrul căruia au fost evidenţiate. Având în vedere faptul că în grupurile mai mici există o probabilitatea mai mare ca rezultatul să apară întâmplător, efectul observat în astfel de studii va primi o pondere mai mică în analiza de regresie, comparativ cu efectele evidenţiate pe eşantioane largi. Pentru a se realiza această ponderare diferenţiată, în meta-analizele din domeniul medical este frecvent folosită metoda „varianţei inverse". Se calculeează o medie ponderată a mărimii efectului pentru studiile considerate, ponderile fiind egale cu inversul varianţei pentru fiecare dintre estimările efectului. Metoda Mantel-Haenszel pleacă de la presupunerea unui efect fix şi combină studiile folosind metoda varianţei inverse pentru a determina ponderiile care vor fi atribuite studiilor; metoda este folosită pentru analiza efectelor exprimate prin raportul şanselor, raportul riscurilor sau diferenţa riscurilor. Metoda Peto se aplică atunci când mărimea efectului terapeutic este scăzută, dar nu lipsită de importanţă clinică, iar numărul de

subiecţi investigaţi este mic. Se recuge la ea atunci când efectul apare rar şi este măsurat prin raportul şanselor (Higgins şi Green, 2009).

Pentru a se putea calcula mărimea efectului comun este necesar să se opteze pentru un anumit model teoretic. Cele două mari categorii de modele teoretice sunt: cel cu efecte fixe şi cel cu efecte întâmplătoare. In modelul cu efecte fixe se presupune că variabilitatea este determinată exclusiv de variaţia întâmplătoare; dacă toate studiile ar fi infinit de mari, atunci s-ar ajunge la rezultate identice (Yusuf şi colab., 1985). În modelul cu efecte fixe rezultatele pot fi generalizate numai la nivelul populaţiei studiilor cu caracteristici identice – sau cel puţin „destul de asemănătoare" – cu cele din eşantionul studiat. Inferenţele pot să fie invalide dacă se aplică unor situaţii cu caracteristici distincte sau unor situaţii în care caracteristicile prezente în eşantion se combină într-o manieră unică (DeCoster, 2004). In modelul cu efecte întâmplătoare se presupune că în fiecare studiu există efecte diferite şi acest fapt este luat în considerare prin introducerea unei surse adiţionale de varianţă (DerSimonian şi Laird, 1986). Se presupune că efectele sunt distribuite întâmplător şi că tendinţa centrală a acestei distribuţii reprezintă estimarea efectului combinat (Egger, Smith, Phillips, 1997). Folosirea acestui model este indicată atunci când rezultatele sunt eterogene (Higgins şi Green, 2000). În cazul modelului cu efectele întâmplătoare posibilitatea de generalizare a rezultelor este mai mare şi aplicabilitatea lor este mai largă. Există programe statistice pentru calcularea mărimii efectului comun şi acestea pot fi găsite pe internet.

Pe lângă mărimea efectului comun, în cadrul meta-analizei se prezintă informaţii referitoare la: numărul de efecte folosite pentru derivarea estimării lui, intervalele de încredere în vederea aprecierii fidelităţii evaluărilor, valorile testelor de semnificaţie, criteriile folosite pentru aprecierea mărimii efectului. În lipsa unor criterii specifice se recurge frecvent la definiţiile operaţionale propuse de Cohen (1988) pentru interpretarea mărimii efectului: 0,2 – efect slab, 0,5 – efect moderat, 0,8 – efect puternic.

După ce s-a măsurat efectul comun, analiza se orientează asupra identificării surselor de variaţie ale acestuia sau a moderatorilor care influenţează mărimea efectului (DeCoster, 2004). Este dificil să se tragă concluzii privind influenţa separată a fiecărui moderator asupra mărimii efectului atunci când moderatorii covariază; de aceea, înainte de a se aprecia influenţa moderatorilor, trebuie să se evalueaze relaţiile dintre ei.

Pentru a se testa influenţa unui moderator categorial se poate folosi o procedură asemănătoare cu cea din analiza de varianţă simplă, evaluându-se proporţia din varianţă pe care el o explică. Existenţa unei relaţii liniare între un moderator numeric şi mărimea efectului poate fi testată printr-o procedură asemănătoare cu cea din analiza de regresie liniară simplă. Regresia multiplă poate fi folosită pentru a se testa influenţa mai multor predictori, a interacţiunii dintre ei sau pentru verificarea unor modele polinomiale. Adeseori se realizează şi analize de regresie multiplă în care se introduc toţi predictorii semnificativi (DeCoster, 2004).

Analiza de sensibilitate reprezintă ultima etapă a meta-analizei. Rolul ei este de a determina în ce măsură rezultatele obţinute sunt influenţate de supoziţiile, deciziile, metodele folosite pentru derivarea lor. Ea presupune repetarea meta-analizelor, plecând de la criterii, metode sau supoziţii diferite. Se compară apoi rezultatelor obţinute în analizele succesive pentru a se vedea în ce măsură ele variază. Se poate aprecia astfel încrederea pe care o putem avea în rezultatele derivate. În cadrul analizei de sensibilitate se poate examina influenţa pe care o au asupra mărimii efectului: criteriile folosite pentru selecţia studiilor primare, calitatea metodologiei, includerea unor studii cu valori extreme ale mărimii efectului, durata incompletă de urmarire a unor cazuri, modelul de regresie folosit.

Metodologia folosită pentru derivarea rezultatelor în studiile primare poate reprezenta o posibilă sursă de variaţie a mărimii efectului. Pentru a se aprecia acurateţea metodologiei trebuie să se analizeze: modul în care s-a făcut repartizarea subiecţilor în grupul experimental şi în cel de control, procedura de evaluare a rezultatului, metodele de analiză a datelor. În funcţie de astfel de criterii se poate ajunge la o evaluare a „calităţii metodologiei" fiecărui studiu şi la o ierahizare a lor din acest punct de vedere. Se poate analiza apoi relaţia dintre mărimea efectului comun şi „ calitatea metodologiei" studiilor. În analiza de sensibilitate se poate examina în ce măsură excluderea unor studii cu probleme metodologice influenţează mărimea efectului comun (Egger, Smith şi Phillips,1997).

Influenţa posibilă a neincuderii în meta-analiză a rezultatelor studiilor nepublicate ar trebui să fie şi ea analizată. Ţinând cont că există tendinţa ca rezultatele nesemnificative să nu fie publicate, ar trebui să se examineze măsura în care neincluderea lor în analiză distorsionează sau nu semnificativ mărimea efectului comun. Pentru a se putea identifica asemenea distorsiuni posibile, Egger, Smith şi Phillips.(1997) au propus să se stratifice analiza în funcţie de mărimea studiului. Efectele mai slabe pot să atingă pragul semnificaţiei statistice în studiile realizate pe eşantioane mai mari. Dacă o astfel de distorsiune este prezentă, este de aşteptat ca în studiile realizate pe grupurile cele mai mari să se raporteze efectele cele slabe. Atunci când acest fapt se verifică, se poate analiza măsura în care excluderea studiilor realizate pe grupurile cele mai mici influenţează semnificativ mărimea efectului comun (Egger, Smith, Phillips, 1997).

Măsura în care rezultatele pot să fie influenţate de distorsiunea de publicare ar putea fi apreciată şi prin calcularea numărului de studii cu rezultate negative, obţinute pe eşantioane cu o anumită mărime, care ar trebui să fie incluse pentru a se modifica rezultatele unei meta-analize în care s-a evidenţiat prezenţa unui efect terapeutic clar. Dacă numărul acestor studii care ar fi necesare pentru invalidarea analizei este mare, putem să avem suficientă încredere în rezultatele obţinute.

Pot fi avute în vedere şi posibilele distorsiuni introduse prin includerea unor studii la care urmarirea pacienţilor a fost întreruptă mai devreme decât se preconiza, obsevându-se în ce măsură valoarea efectului comun se modifică substanţial în urma excluderii acestor studii (Egger, Smith, Phillips, 1997). De asemenea, se pot

compara valorile mărimii efectului comun obţinute prin aplicarea unor modele diferite de regresie.

O sursă posibilă de variaţie a efectului comun se referă la particularităţile cazurilor investigate. Identificarea subgrupurilor de pacienţi care răspund diferenţiat la tratament este foarte importantă pentru practica clinică. Meta-analizele realizate pe diferite subgrupuri de pacienţi ar putea să ofere informaţii în acest sens, dar rezultatele lor pot să fie distorsionate de diferiţi factori, la fel ca şi în cazul analizelor obişnuite realizate pe subgrupuri de pacienţi. Rezultate mai fidele se pot obţine atunci când se analizează relaţiile dintre efectul tratamentului şi caracteristicile individuale ale pacienţilor evaluate pe scale continue sau ordinale (Smith, Egger, Phillips, 1997). Pentru aceasta ar trebui să se poată obţine nu numai valorile statisticilor prezentate în studiile primare, ci şi informaţii referitoare la caracteristicile individuale ale pacienţilor. De exemplu, este important să existe date referitoare la riscul individual de îmbolnăvire pentru că această variabilă este frecvent asociată cu efectul tratamentului; există tendinţa ca pacienţii cu un risc crescut să beneficieze într-o mai mare măsură de pe urma aplicării tratamentului comparativ cu cei cu risc scăzut. Atunci când există date privind riscul de îmbolnăvire al cazurilor incluse în studiile primare, în cadrul analizei de sensibilitate se poate examina variaţia mărimii efectului comun în funcţie de riscul individual de îmbolnăvire, obţinîndu-se astfel informaţii importante pentru practica clinică.(Smith, Egger, Phillips, 1997).

Pe baza rezultatelor analizei de sensibilitate se pot trage concluzii privind încrederea pe care o putem avea în estimările mărimii efectului derivate prin meta-analiză.

Meta-analizele au multiple aplicaţii în medicină. Atunci când sunt bine realizate, ele oferă posibilitatea de a se obţine o apreciere mai obiectivă a efectelor, ceea ce contribuie la reducerea incertitudinii şi a dezacordurilor. Ele oferă argumente cantitative, uşor verificabile şi reproductibile, pentru susţinerea concluziilor (Egger şi Smith, 1997). Meta-analizele sunt frecvent folosite pentru a se obţine o mai bună evaluare a mărimii efectului diferitelor proceduri terapeutice. Se poate aprecia astfel eficacitatea absolută şi cea relativă a unor tratamente, în vederea introducerii în practica clinică a celor cu eficacitate dovedită (Egger şi Smith, 1997). Procedura de aprobare a unor noi medicamente include de multe ori realizarea unor meta-analize.

Prin estimarea precisă a mărimii efectului terapeutic comun şi prin examinarea factorilor care explică variaţia acestuia, meta-analizele pot să ofere informaţii valoroase pentru dezvoltarea continuă a ghidurilor de bună practică în sensul includerii tratamentelor cu un raport optim cost-eficacitate.

Meta-analizele contribuie la scurtarea timpului necesar pentru a se putea dovedi eficacitatea unor noi tratamente. Probabilitatea de a se evidenţia un efect scăzut ca mărime, dar important din punct de vedere clinic, în studii izolate, realizate pe grupuri mici de subiecţi este redusă. În asemenea cazuri probabilitatea de apariţie a unor rezultate fals-negative este mai mare. Prin combinarea rezultatelor mai multor studii asupra aceluiaşi tratament creşte puterea statistică şi probabilitatea de a se

evidenţia un efect semnificativ, atunci când acesta există. În acest fel se poate proba mai repede eficacitatea unor terapii cu importanţă clinică şi se poate reduce întârzierea nedorită a introducerii în practica clinică a unor noi tratamente.

Prin meta-analize se extinde posibilitatea de generalizare a rezultatelor. În cazul studiilor izolate rezultatele obţinute pe un grup limitat de pacienţi sunt valabile numai pentru populaţia din care a fost extras eşantionul. Combinându-se rezultatele mai multor studii realizate pe grupuri de pacienţi cu caracteristici diferite, se extinde posibilitatea de generalizare a rezultatelor. În plus, se poate observa în ce măsură efectul variază de la un subgrup la altul şi se pot identifica sursele de variaţie ale efectului: vârstă, formă de boală, severitate, etc. Astfel, eterogenitatea observată poate să fie explorată şi uneori explicată. În acest fel meta-analiza realizează «explorarea şi evaluarea epidemiologică a efectului», datele studiilor primare luând locul indivizilor din cercetările iniţiale (Egger şi Smith, 1997).

Meta-analizele pot să aducă argumente clare, obiective şi pertinente în favoarea realizării unor noi cercetări. Organismele care sponsorizează realizarea unor noi cercetări pot să solicite realizarea unor meta-analize care să ofere informaţiile necesare pentru luarea deciziei.

Meta-analizele cumulative presupun reluarea analizei datelor după apariţia unor noi studii care satisfac criteriile de selecţie. Ele permit surprinderea mai rapidă a momentului în care se atinge pragul semnificaţiei statistice pentru un anumit rezultat, ceea ce deschide calea modificării procedurilor terapeutice curente în funcţie de noile rezultate privind eficacitatea lor.

Meta-analizele au şi o serie de limite. Validitatea lor internă depinde de cea a studiilor pe care se bazează (DeCoster, 2004). Dacă aceste studii au probleme metodologice, va fi afectată şi validitatea meta-analizei. De aceea este important să se selecteze şi să se analizeze numai studiile fără deficienţe metodologice. Atunci când criteriile de includere sunt mai permisive se recomandă să se introducă în analiză o variabilă prin care să se aprecieze gradul de adecvare metodologică a diferitelor studii, urmărindu-se efectele pe care o astfel de variabilă le are asupra estimării mărimii efectului. Pentru a se asigura validitatatea rezultatelor obţinute printr-o meta-analiză, este important ca procedura de selectare a studiilor să fie riguroasă şi clar definită pentru a se preveni distorsionarea rezultatelor.

Validitatea externă a meta-analizei depinde de reprezentativitatea studiilor pe care se bazează. În mod ideal, concluziile meta-analizei ar trebui să se bazeze pe examinarea tuturor cercetărilor, adecvate sub raport metodologic, în care s-a studiat un anumit efect. În fapt, este posibil ca rezultatele unui număr nedeterminat de cercetări în care nu s-a pus în evidenţă un efect semnificativ să nu fi fost raportate, acestea rămânând nişte studii „de sertar". Excluderea din meta-analiză a rezultatelor unor asemenea cercetări nepublicate poate să distorsioneze rezultatele, în sensul reducerii registrului de variaţie a efectului şi supraaprecierii mărimii lui. Chiar atunci când se depun eforturi pentru a se identifica studiile nepublicate, este posibil ca cele descoperite să reprezinte un eşantion nereprezentativ din ansamblul acestora. Poate

exista tendinţa ca autorii unor asemenea studii să fie înclinaţi să ofere rezultatele pe care le-au obţinut numai atunci când acestea sunt favorabile, ceea ce introduce o nouă sursă de distorsionare. S-au propus proceduri prin care să se aprecieze influenţa pe care excluderea rezultatelor unor studii nepublicate o are asupra estimării efectului comun. In cazul în care rezultatele arată o variaţie clară a mărimii efectului în funcţie de acest factor, Smith şi Egger (1998) au recomandat adoptarea unei atitudini prudente faţă de măsura derivată a efectului comun.

Folosirea unor criterii diferite pentru definirea unor subgrupuri de pacienţi în studiile primare face ca realizarea unor meta-analize stratificate în funcţiei de variabile importante-vârsta, vechimea bolii, gradul de risc etc. – să fie dificilă. Folosirea datelor individuale ale pacienţilor, atunci când acestea pot fi obţinute, permite o mai bună analiză a variaţiei mărimii efectului în funcţie de aceste variabile şi desprinderea unor concluzii privind răspunsul terapeutic diferenţiat.

Diversitatea metodelor statistice folosite pentru măsurarea mărimii efectului sau pentru combinarea efectelor raportate în diverse studii poate duce la desprinderea unor concluzii diferite privind mărimea efectului cercetat. Se poate ajunge şi la situaţia paradoxală ca o meta-analiză să infirme prezenţa unui efect care fusese pus în evidenţă în studii anterioare de mai mici dimensiuni (paradoxul lui Simpson). Comparaţia rezultatelor unor meta-analize variate devine dificilă în condiţiile pachetului diferit de studii analizate şi a metodelor variate de prelucrare a datelor. În unele situaţii eterogenitatea pronunţată a rezultatelor studiilor reţinute nu permite o evaluare corectă a mărimii efectului comun. Modul de administrare, tratamentele asociate, durata urmării, caracteristicile subiecţilor, rezultatele observate pot să varieze aşa de mult încât sa nu permită combinarea rezultatelor raportate; se vorbeşte în aceste situaţii de „meta-analize eşuate" (Smith şi Egger, 1998). Asemenea meta-analize cu rezultate neconcludente nu sunt lipsite da valoare: ele identifică o problemă încă neelucidată, un domeniu insuficient cunoscut a cărui cercetare trebuie continuată pentru a se obţine clarificările importante pentru practica clinică.

Meta-analizele au apărut ca o încercare de a depăşi limitele trecerilor în revistă narative. Spre deosebire de acestea, meta-analizele apelează la metode obiective de prelucrare statistică a rezultatelor studiilor anterioare. Totuşi, în comparaţie cu studiile experimentale, procedura de realizare a meta-analizelor lasă loc intervenţiei unor factori subiectivi care pot să distorsioneze rezultatele; decizia de a include în analiză un anumit studiu rămâne la latitudinea cercetătorului, criterile propuse pentru definirea mărimii efectului sunt numai orientative şi lasă loc pentru aprecieri diferite. Opiniile celui care realizează meta-analiza pot să influenţeze deciziile pe care acesta le ia pe parcursul desfăşurării meta-analizei. Includerea anumitor cercetări sau ignorarea altora poate să fie influenţată de punctul de vedere particular al cercetătorului asupra fenomenului studiat sau de părerea pe care el o are despre colectivele care au realizat studiile. În funcţie de orientarea proprie el poate să accepte rezultatele unor studii mai restrânse sau poate ajunge să le respingă pe cele evidenţiate în cercetări pe grupuri mai mari. Este posibil ca meta-analize cu acelaşi subiect să

ajungă la concluzii diferite. S-a observat tendinţa de a se raporta concluzii favorabile privind eficacitatea terapeutică în meta-analize susţinute de organisme cu interese economice comparativ cu cele raportate în trecerile în revistă sistematice *Cochrane Collaboration* (Jørgensen ţi colab., 2006).

Miller şi Pollock (1994) au distins trei tipuri de meta-analize în funcţie de scopul lor, de informaţiile pe care le furnizează. Prin meta-analizele de tip A se integrează datele din literatură privind mărimea efectului. Scopul lor principal este stabilirea existenţei efectului postulat şi măsurarea mărimii lui. Prin cele din tipul B se încearcă identificarea variabilelor care moderează mărimea efectului. Pentru aceasta, în unele cazuri, este necesar să se determine situaţiile în care diferenţa este prezentă sau absentă; alteori, trebuie să se identifice factorii care diminuează sau care amplifică efectul unui anumit tratament. Prin meta-analizele din categoria C se urmăreşte o mai bună cunoaştere a domeniului cercetat. De la examinarea influenţei moderatorilor analizaţi în studiile anterioare se ajunge la sugerarea unor noi moderatori potenţiali.

DeCoster (2004) sublinia faptul că o meta-analiză bine realizată nu oferă numai o sumarizare statistică a literaturii. Interpretarea rezultatelor ei prin raportarea la datele deja existente în literatură poate sugera noi direcţii de cercetare. Se pot identifica întrebările care nu şi-au găsit încă un răspuns satisfăcător, procedurile a căror eficacitate ar urma să fie studiată, grupurile populaţionale sau măsurile specifice care ar putea să fie folosite pentru a se studia un anumit efect.

METODE DE PRELUCRARE STATISTICĂ A DATELOR

Scale de măsură, tipuri de date şi metode de prelucrare statistică

Într-o definiţie larg acceptată, măsurarea înseamnă atribuirea de numerale unor obiecte sau fenomene în conformitate cu anumite reguli (Stevens,1968).

Potrivit teoriei scalelor de măsurare, teorie dezvoltată de Stanley Smith Stevens, în 1946, se pot distinge patru tipuri de scale: nominale, ordinale, de interval şi de raport.

În cadrul scalelor nominale se atribuie denumiri sau etichete anumitor caracteristici. Se folosesc numerale pentru a se denumi categoriile. Numeralele se atribuie după anumite reguli şi ele au numai rolul de a identifica elementele sau indivizii dintr-o anumită categorie şi de a indica echivalenţa lor din punctul de vedere al criteriului avut în vedere. Enumerarea categoriilor este arbitrară (de exemplu, cea a categoriilor de stare civilă). Datele exprimate pe o scală nominală se numesc categoriale. Astfel de scale permit clasificarea persoanelor. Fiecare categorie reprezintă o

sursă de variaţie sistematică a cărei influenţă poate să fie verificată. Singurele statistici care se pot aplica unor astfel de date sunt modul şi procentele. Pentru a se analiza distribuţia cazurilor în diferite categorii se poate folosi testul nonparametric chi-pătrat, iar ca măsură a asocierii, coeficientul de contingenţă. Reprezentările grafice pentru aceste categorii sunt diagramele cu bare şi diagramele de structură.

Scalele ordinale presupun atribuirea de valori categoriilor ordonate în funcţie de un criteriu. Măsurile ordinale descriu ordinea, dar nu şi mărimea relativă sau gradul de diferenţiere dintre itemii măsuraţi. Nivelurile de instruire pot fi ordonate pe o astfel de scală. Numerele reflectă de această dată rangul sau poziţia unei persoane în raport cu celelalte. Este important ca atribuirea de valori să se facă după criterii unitare. De exemplu, dacă este vorba de a se aprecia gradul de ameliorare (1 - uşor, 2 - moderat, 3 -marcat) trebuie să se definească criterii clare pentru încadrarea unui individ într-una dintre categorii şi aceste criterii trebuie să fie aplicate uniform tuturor persoanelor. În cazul unor astfel de scale se pot face comparaţii de tipul mai mare sau mai mic între indivizii cu ranguri diferite. Unor astfel de date categoriale ordinale nu li se pot aplica operaţii de adunare şi de scădere şi ca urmare nu se pot face afirmaţii privind diferenţele dintre valorile scalei. Diferenţa dintre valorile ordinale nu are o semnificaţie particulară. Statisticile care pot fi folosite pentru a se descrie tendinţa centrală în cazul datelor ordinale sunt modul şi mediana. Pentru testarea ipotezelor se pot aplica teste neparametrice care folosesc rangurile subiecţilor.

Scalele de interval se caracterizează prin existenţa unei unităţi de măsură care se aplică constant de-a lungul întregii scale; intervalele dintre două valori succesive sunt egale pe tot parcursul scalei. Alegerea originii este arbitrară. Este important ca diferenţele dintre valorile scalei să reproducă fidel deosebirile pe caracteristica evaluată. Odată cu scalele de interval se poate vorbi de măsurare în adevăratul sens al cuvântului. Datelor cantitative obţinute pe astfel de scale li se pot aplica operaţii de adunare şi de scădere. Acestor tipuri de date nu li se pot aplica operaţii de împărţire pentru că raporturile dintre valori se pot modifica odată cu schimbarea origini. Multiplicările şi divizările nu se pot realiza în mod direct. Se pot însă exprima raporturile dintre diferenţe (de exemplu, o diferenţă poate fi de 3 ori mai mare ca o alta). Pentru exprimarea tendinţei centrale se poate folosi modul, mediana, media. Pentru evaluarea dispersiei datelor se poate utiliza intervalul de variaţie, intervalul intercvartilic, deviaţia standard. Se pot calcula teste statistice parametrice (t, F). Datele grupate sunt reprezentate grafic sub formă de histogramă sau de poligon de frecvenţe.

Scalele de raport au un zero absolut şi unităţi de măsură aplicabile de-a lungul întregii scale. Denumirea lor derivă din faptul că măsurarea reprezintă o estimare a raportului dintre magnitudinea unei cantităţi continue şi o unitate de magnitudine de acelaşi fel. Datelor cantitative obţinute li se pot aplica toate cele patru operaţii aritmetice şi orice fel de teste statistice.

Datele obţinute prin folosirea scalelor nominale şi ordinale sunt date calitative şi lor li se pot aplica metodele statisticii neparametrice. Datele derivate prin utilizarea unor scale de interval şi de raport sunt cantitative şi ele pot fi prelucrate prin metode

statistice parametrice. Variabilele cantitative pot să fie discrete, ele putând lua numai anumite valori, sau continue, în acest caz ele putând lua orice valoare în cadrul intervalului de măsurare.

Teoria nivelurilor de măsurare propusă de Stevens continuă să stârnească şi în prezent puternice controverse (Michell, 1986). Se confruntă cel puţin două puncte de vedere. Unul dintre ele afirmă că scala pe care se fac măsurătorile determină tipul de prelucrare statistică care ar trebui să se aplice datelor. Celălalt punct de vedere neagă existenţa unei relaţii între scala de măsură şi procedura statistică (Maxwell şi Delaney, 1985, Michell, 1986). Continuatorii lui Stevens, promotorii aşa-numitei teorii reprezentaţionale, fac distincţia între statistici cu şi fără semnificaţie ştiinţifică pentru diferite tipuri de scale de măsură (Michell, 1986). O afirmaţie referitoare la o scală numerică are semnificaţie ştiinţifică numai dacă adevărul sau falsitatea ei rămân neschimbate în cazul tuturor transformărilor admisibile ale tuturor scalelor implicate (Roberts, 1989).

Pentru reprezentanţii teoriei operaţionale a măsurării nu există niciun fel de restricţii în privinţa prelucrării statistice a datelor în funcţie de tipul de scală. Scorurile pe scale reprezintă nişte măsurători pentru simplul fapt că se obţin în urma unei operaţii precis determinate de atribuire de numere într-o manieră logică, coerentă.

Într-o trecere în revistă a problemelor metodologice şi statistice legate de construcţia şi de utilizarea scalelor de evaluare în medicină, Coste şi colab. (1995) au subliniat că majoritatea scalelor de evaluare existente sunt numai scale de măsură ordinale. Scalele de raport au fost prezente numai în cazul a 7% dintre scalele de evaluare compuse şi a 25% dintre scalele de evaluare bazate pe un criteriu. De obicei scorurile derivate prin utilizarea scalelor ordinale de măsură erau tratate ca şi cum ar fi fost obţinute prin folosirea unor scale cu intervale egale, aplicându-se metode statistice parametrice pentru prelucrarea lor. O astfel de tratare poate fi justificată atunci când se confirmă supoziţia existenţei unei relaţii liniare între scorul total al scalei de evaluare şi măsurătorile fenomenul măsurat de-a lungul întregului registru de evaluare. O asemenea supoziţie nu fusese verificată în nici unul dintre articolele analizate de Coste şi colab. (1995), articole publicate între anii 1988-1992 în şase reviste medicale de prestigiu; nici problemele generale ale teoriei măsurării nu fuseseră abordate în aceste lucrări.

Kerlinger (1973) considera că, deşi majoritatea scalelor de evaluare sunt de tip ordinal, se poate accepta deseori, cu destulă încredere, supoziţia egalităţii intervalelor de măsură. De exemplu, dacă două sau trei măsuri diferite ale aceleiaşi variabile sunt relaţionate linear destul de strâns, atunci egalitatea intervalelor poate fi presupusă. Presupunerea este considerată validă, având în vedere că pe măsură ce relaţia dintre scale se apropie mai mult de liniaritate şi intervalele scalelor se apropie mai mult de egalitate (Kerlinger, 1973). Un alt argument în favoarea admiterii supoziţiei egalităţii intervalelor este faptul că prin prelucrarea statistică parametrică a scorurilor derivate se obţin rezultate destul de satisfăcătoare din punctul de vedere al semnificaţiei clinice (Kerlinger, 1973).

Davison şi Sharma (1988) au demonstrat că atunci când o măsură ordinală continuă a unei variabile latente este normal distribuită şi are varianţe egale în grupurile comparate, analiza de varianţă parametrică poate fi folosită pentru a se testa ipoteze privind diferenţele dintre mediile populaţionale. De asemenea, dacă măsurile ordinale continue ale unei variabile latente au o distribuţie bivariată normală, atunci afirmaţiile privitoare la asocierea dintre variabile şi la direcţia asocierii nu mai depind de scala de măsură folosită.

Overall şi Klett (1978) remarcau şi ei că în multe analize statistice scorurile pe scalele psihopatologice sunt tratate ca şi cum ar reprezenta măsuri pe scale cu intervale egale şi considerau că o asemenea procedură este justificată, având în vedere faptul că existenţa unei relaţii liniare între scalele de evaluare cu intervale de scorare egale şi scalele cu intervale egale de tip Thurstone a fost demonstrată de multe ori; unele abateri de la liniaritate au apărut numai pentru scorurile extreme.

În construcţia BPRS, Overall şi Gorham (1962) au adoptat un sistem de scorare cu 7 trepte, cu valori de la 0 la 6 pentru evaluarea severităţii simptomelor, presupunând existenţa unor intervale egale de-a lungul acestei scale. Supoziţia s-a verificat în analizele realizate, cu excepţia valorilor de la extrema superioară. În cadrul acestor analize s-a încercat să se identifice valorile cele mai discriminative ale scalei de evaluare; folosirea valorilor "optime" identificate a dus la corelaţii mai mici cu criteriul extern şi la o discriminare mai slabă între diferitele grupuri de pacienţi, comparativ cu valorile întregi de la 0 la 6. Autorii au optat pentru folosirea valorilor întregi simple pentru a scora severitatea simptomelor.

Punctul de vedere pragmatic al lui Kerlinger (1973), conform căruia se poate accepta supoziţia egalităţii intervalelor pentru multe dintre scalele de evaluare, este împărtăşită de mulţi autori. De fapt, aşa cum subliniază Kerlinger, suntem puşi în faţa unei dileme. Dacă se tratează datele ordinale ca şi cum ar fi evaluări pe scale de interval sau de raport, atunci se poate greşi în interpretarea datelor şi a relaţiilor stabilite pe baza lor. Dacă în prelucrarea statistică se respectă cu stricteţe restricţiile impuse de nivelul de măsurarere, atunci trebuie să se renunţe la moduri mai valoroase de analiză a datelor şi s-ar putea ca mijloacele rămase să se dovedească insuficiente pentru rezolvarea problemelor pe care le studiem. Kerlinger (1973) considera că pericolul de a greşi nu este aşa de mare pe cât s-ar putea crede. Numerelor, considerate ca atare, li se pot aplica orice fel de metode de prelucrare, dar diferenţele dintre variatele moduri de prelucrare şi consecinţele ignorării unor asemenea diferenţe trebuie cunoscute. Townsend şi Ashby (1984) au ilustrat modul în care se poate ajunge la concluzii greşite în privinţa fenomenului măsurat atunci când o variabilă ordinală este tratată ca şi cum ar fi măsurată pe o scală cu intervale egale.

După părerea lui Kerlinger (1973), dar şi a altor specialişti, multe dintre scalele de evaluare aproximează destul de bine egalitatea intervalelor de măsură. Atunci când există îndoieli serioase în privinţa egalităţii intervalelor se pot transforma scalele ordinale în scale de interval, folosind de exemplu o procedură de standardizare a scorurilor, dacă distribuţia caracteristicilor măsurate este normală. O altă modalitate

de rezolvare a problemei ar putea fi tratarea evaluărilor ordinale ca şi cum ar fi măsuri pe o scală cu intervale egale, dar acordându-se în acelaşi timp o atenţie deosebită posibilităţii ca datele să se abată serios de la această presupunere (Kerlinger, 1973). Consistenţa internă şi validitatea rezultatelor ar putea să justifice o astfel de procedură; este însă necesar ca apoximările intolerabile să fie sesizate şi eliminate (Guilford, 1954). Ar trebui să se cunoască bine caracteristicile instrumentelor folosite şi în interpretarea rezultatelor să se ţină cont de faptul că s-au prelucrat datele ordinale cu metode statistice adecvate scalelor de interval sau de raport.

Metode statistice parametrice şi neparametrice

Alegerea metodei adecvate de prelucrare statistică depinde de: tipul de scală de măsură pe care au fost evaluate variabilele, caracteristicile populaţiei din care s-au extras eşantioanele, metoda de eşantionare care s-a folosit, puterea testului statistic sau posibilitatea lui de a detecta un efect existent în realitate (Siegel, 1956).

După ce a fost stabilită natura populaţiei parentale şi metoda de eşantionare, se poate defini modelul statistic care asigură derivarea unor concluzii valide atunci când sunt îndeplinite anumite cerinţe.

Pentru a se putea aplica modelul statistic parametric trebuie să fie îndeplinite mai multe condiţii: datele trebuie să fie cantitative, observaţiile trebuie să fie independente, variabilele trebuie să aibă o distribuţie normală în populaţie, varianţele scorurilor în populaţiile din care provin grupurile comparate trebuie să fie omogene. Atunci când datele obţinute într-o anumită situaţie se apropie de aceste cerinţe, le aproximează, inferenţa are o precizie cunoscută; în caz contrar precizia ei nu poate fi stabilită. Abaterile moderate de la aceste cerinţe nu influenţează prea mult corectitudinea afirmaţiilor bazate pe valorile unor teste parametrice. Se spune în acest caz că testul statistic respectiv este robust în raport cu o anumită cerinţă; de exemplu, testul este robust în raport cu cerinţa normalităţii distribuţiei.

Atunci când admitem în mod justificat că presupunerile pe care se bazează testele parametrice sunt respectate într-o cercetare concretă, folosirea lor este dezirabilă, având în vedere faptul că ele au o putere statistică mai mare decât cele neparametrice, la acelaşi număr de cazuri investigate. Pentru o probabilitate egală de detectare a unui efect existent, volumul eşantionului trebuie să fie mai mare în cazul aplicării testelor neparametrice decât al celor parametrice. Testele statistice neparametrice au însă avantajul de a putea fi aplicate într-o gamă mai largă de situaţii; în cazul datelor categoriale ele sunt singurele care se pot folosi. Metodele neparametrice impun mai puţine cerinţe datelor – independenţa observaţiilor, continuitatea distribuţiei valorilor – şi ca urmare posibilitatea de generalizare a rezultatelor este mai mare în cazul utilizării lor.

Statistica descriptivă

Prin prelucrarea statistică se poate urmări:

– descrierea datelor obţinute în cadrul unui eşantion prin calcularea unor statistici; acesta este domeniul **statisticii descriptive**;

– estimarea parametrilor populaţionali pe baza statisticilor derivate în cadrul eşantionului extras din acea populaţie sau testarea unor ipoteze statistice. Acestea fac obiectul statisticii inferenţiale.

Prin aplicarea metodelor **statisticii descriptive** se pot defini caracteristicile eşantionului şi ale subgrupurilor, se pot sistematiza şi sintetiza datelor obţinute. Se analizează în acest scop distribuţia de frecvenţă şi se calculează tendinţa ei centrală şi variabilitatea valorilor individuale.

Distribuţia de frecvenţă este o reprezentare a frecvenţelor de apariţie ale diferitelor valori ale variabilei. Distribuţia cea mai probabilă a unor evenimente aleatoare într-o populaţie are forma curbei probabilităţii normale, numită şi curba Gauss sau în formă de clopot. Multe fenomene biologice, psihice şi sociale au o astfel de distribuţie în populaţie sau în eşantioane de volum mare. Pe supoziţia normalităţii distribuţiei se bazează metodele statistice parametrice folosite în mod curent în cercetarea psihiatrică.

Principalele caracteristici ale unei distribuţii de frecvenţă sunt tendinţa centrală, dispersia şi forma.

Tendinţa centrală identifică centrul unei distribuţii de frecvenţă, punctul de maximă concentrare a valorilor. Această valoare poate fi considerată tipică pentru întregul grup de date. Pentru evaluarea ei se pot folosi: media aritmetică, mediana şi modul. ***Media*** este raportul dintre suma tuturor valorilor variabilei şi numărul de cazuri. ***Mediana*** este acel punct central al distribuţiei sub care şi peste care se situează 50% dintre valori. ***Modul*** este valoarea care apare cu frecvenţa cea mai mare. Media este de obicei cea mai bună măsură a tendinţei centrale a unei variabile distribuite normal; ea se poate aplica variabilelor cantitative evaluate pe o scală de interval sau de raport. Mediana şi modul sunt folosite pentru evaluarea tendinţei centrale a variabilelor calitative, dar se poate recurge la ele şi în cazul variabilelor cantitative.

Media este estimarea cea mai precisă a tendinţei centrale a unei populaţii; valoarea ei variază mai puţin de la un eşantion la altul din aceeaşi populaţie. Prezenţa unor valori extreme ale variabilei poate distorsiona destul de mult valoarea mediei. Mediana este o măsură mai puţin influenţată de prezenţa unor valori extreme; ea oferă o evaluare mai bună a tendinţei centrale în cazul unei distribuţii marcat asimetrice sau bazate pe date incomplete. Modul oferă o evaluare rapidă a tendinţei centrale şi a cazului tipic. Atunci când distribuţia este normală valorile mediei, medianei şi modului coincid.

Dispersia sau variabilitatea se referă la împrăştierea valorilor în jurul tendinţei centrale. Ea permite aprecierea omogenităţii/ eterogenităţii eşantionului pe o anumită

caracteristică. Statisticile folosite pentru evaluarea ei sunt: intervalul de variaţie *(range),* abaterea medie, varianţa, abaterea cvartilică.

Intervalul de variaţie sau întinderea scalei de valori se defineşte prin diferenţa dintre valoarea minimă şi cea maximă. El permite o apreciere rapidă a variabilităţii. Valoarea lui este însă destul de mult influenţată de prezenţa unor valori extreme, atipice.

Abaterea medie este media aritmetică a abaterilor în valoare absolută ale valorilor individuale în raport cu media. Abaterea medie este momentul de ordinul unu al mediei. Momentul de ordinul *k* al mediei este raportul dintre suma abaterilor faţă de medie ridicate la puterea *k* şi numărul de cazuri.

Varianţa este o măsură precisă a variabilităţii datelor. Ea este raportul dintre suma pătratelor abaterilor valorilor individuale faţă de medie şi numărul total de cazuri minus unu. Numitorul raportului, N-1, indică numărul de abateri care variază liber şi el reprezintă numărul gradelor de libertate. **Abaterea standard** este rădăcina pătrată a varianţei. Varianţa este o estimare stabilă şi exactă a parametrului corespunzător al populaţiei (Ferguson, 1981). Ea poate să fie împărţită în componente care pot să fie adiţionate, fiecare dintre componentele ei putând să fie pusă în relaţie cu diferite surse de variaţie ale datelor. Abaterea standard intră în formulele de calcul ale multor teste statistice.

În cazul unei distribuţii normale, abaterea standard poate deveni unitate de măsură a abaterii unui scor individual faţă de media grupului *(m);* astfel scorurile individuale pot fi exprimate în unităţi de abatere standard. Prin împărţirea deviaţiei faţă de medie a unei valori individuale la abaterea standard a distribuţiei *(a.s.),* scorul brut *X* poate fi transformat într-un scor standard, $z = (X - m) / a.s.$ Distribuţia acestor scoruri standard are o medie egală cu zero şi o abatere standard egală cu unitatea. Un scor standard indică, în unităţi de abatere standard, cât de mult se îndepărtează o valoare individuală de la media distribuţiei. Prin standardizare, valorile variabilei sunt exprimate pe o scală de interval cu o unitate de măsură – abaterea standard – care se aplică constant de-a lungul întregii scale. Scorurile standard sunt folosite frecvent pentru comparaţia datelor obţinute prin diferite metode de evaluare, cu condiţia ca distribuţiile scorurilor să aibă aceeaşi formă. Dacă distribuţia este normală, în intervalul cuprins între medie ± 1 abatere standard sunt cuprinse 68% dintre cazuri, între medie ± 2 abateri standard sunt cuprinse 95% dintre cazuri, iar între medie ± 3 abateri standard se încadrează 99% dintre cazuri.

Abaterea cvartilică este o măsură a variabilităţii legată de mediană. Distribuţia de frecvenţă a tuturor cazurilor (100%) este împărţită în patru intervale numite cvartile; primul interval este delimitat superior de punctul cvartilic sub care se situează 25% dintre cazuri (Q1), cel de al doilea cvartil are drept limită superioară mediana, cel de al treilea cvartil este delimitat superior de punctul cvartilic sub care se situează 75% dintre cazuri (Q3), iar cel de al patrulea cvartil cuprinde restul de cazuri. Abaterea cvartilică se defineşte ca valoarea medie a abaterilor punctelor cvartilice Q1 şi Q3 faţă de mediană. Abaterea cvartilică este o măsură mai puţin precisă a

variabilităţii în comparaţie cu abaterea standard. Ea poate fi folosită ca măsură a variabilităţii în aceleaşi condiţii ca şi mediana: distribuţii asimetrice sau date incomplete. Abaterea cvartilică fixează limitele între care se încadrează 50% dintre cazurile cu valori centrale.

Pentru caracterizarea formei distribuţiei de frecvenţă se folosesc doi indicatori: oblicitatea (*skewness*) şi boltirea (*kurtosis*). Curba normală are formă de clopot, valorile se distribuie simetric în jurul tendinţei centrale.

Oblicitatea se referă la deplasarea spre stânga sau spre dreapta a valorilor modale. Ea poate fi evaluată de obicei prin raportul dintre momentul de ordinul 3 (ridicarea la cub a mediei abaterilor valorilor faţă de medie) şi momentul de ordinul 2 al mediei (varianţa), $i \quad m_3 / m_2\sqrt{m_2}$. Valoarea lui *i* este pozitivă atunci când distribuţia este înclinată spre dreapta (înclinaţie pozitivă) şi negativă atunci când curba este înclinată spre stânga (înclinaţie negativă). In cazul unei distribuţii simetrice valoarea lui *i* este zero.

Boltirea distribuţiei poate fi apreciată prin raportul dintre momentul de ordinul patru (ridicarea la puterea a patra a mediei abaterilor faţă de medie) şi momentul de ordinul doi al mediei (varianţa) $a \quad (m_4 / m_2^2) - 3$. Atunci când distribuţia este normală valoarea lui *a* este zero. Statistica are valori negative atunci când distribuţia este mai plată decât cea normală şi valori pozitive atunci când distribuţia este mai alungită pe verticală decât cea normală.

Statistica inferenţială

Metodele statisticii inferenţiale sunt folosite pentru a se estima parametrii populaţionali şi pentru a se testa ipotezele statistice.

ESTIMAREA PARAMETRILOR

Prin inferenţa statistică se obţin estimări statistice ale parametrilor populaţionali pe baza statisticilor derivate în cadrul unui eşantion extras din populaţia respectivă. Estimarea statistică este valoarea care aproximează un parametru populaţional pe baza datelor dintr-un eşantion.

Statisticile derivate în cadrul unui eşantion extras aleator din populaţia generală pot fi folosite pentru **estimarea** valorilor populaţionale corespunzătoare. Într-un eşantion aleator, fiecare membru al populaţiei are o probabilitate egală de a fi inclus în eşantion şi statisticile derivate sunt estimări nedistorsionate ale parametrilor populaţionali.

Estimarea parametrilor presupune o anumită marjă de eroare sau de incertitudine. Eroarea de eşantionare reprezintă diferenţa dintre estimarea statistică a

parametrului populaţional şi valoarea parametrului. În general valoarea parametrului nu este cunoscută, dar se poate evalua eroarea asociată unei statistici ca estimare a parametrului. Se pot calcula probabilităţile de apariţie a erorilor şi se pot determina intervalele de încredere, limitele între care se poate afla valoarea parametrului cu o anumită probabilitate.

În studiile epidemiologice este important să se ştie cât de multă încredere se poate avea în valorile statisticilor derivate în cadrul eşantionul studiat, cât de aproape sunt măsurile obţinute pe eşantion de valorile corespunzătoare din populaţia de referinţă. Încrederea pe care o putem avea în statisticile calculate va depinde de stabilitatea lor. Valorile statisticilor obţinute pe eşantioane aleatoare repetate din populaţia generală formează o distribuţie de eşantionare a statisticii respective. Deviaţia standard a acestei distribuţii de eşantionare este o măsură a fluctuaţiilor valorilor statisticii de la un eşantion la altul.

Dacă se iau în considerare toate eşantioanele aleatoare, de o anumită mărime, care ar putea fi extrase dintr-o populaţie se obţine o distribuţie teoretică de eşantionare a statisticii date. Deviaţia standard a distribuţiei teoretice de eşantionare se numeşte **eroare standard** şi ea este o măsură a variabilităţii valorilor statisticii de la un eşantion la altul.

Pentru toate statisticile folosite în mod curent, distribuţiile teoretice de eşantionare sunt cunoscute şi există formule pentru estimarea erorii standard. În cazul multor statistici distribuţiile teoretice de eşantionare sunt normale sau aproximativ normale. Atunci când se cunoaşte forma distribuţiei de eşantionare, se pot evalua valorile populaţionale folosind estimările obţinute în cadrul eşantionului. Se poate afirma cu un anumit nivel de încredere că valoarea populaţională va lua valori între anumite limite ale valorilor statisticii. Se pot calcula intervale de încredere pentru medie, pentru dispersie.

Estimarea mediei populaţionale. Eroarea standard a mediei *(e.m.)* este dată de raportul dintre abaterea standard şi rădăcina pătrată a volumului eşantionului. Distribuţia teoretică de eşantionare a mediei este normală. Se poate defini un anumit interval de variaţie al valorilor mediei populaţionale, astfel încât riscul de eroare în estimarea ei să fie mai mic decât un nivel de probabilitate prestabilit. De obicei se alege o probabilitate sau un nivel de încredere de $\alpha = 0,05$ sau $\alpha = 0,01$, α fiind pragul de semnificatie. Siguranţa statistica este $1 - \alpha$. Un nivel de încredere de 0,05 înseamnă un risc de eroare în estimarea mediei de 5% şi o siguranţa statistica de 95%. Pentru o distribuţie normală există 95% şanse ca valoarea mediei populaţionale μ să fie cuprinsă în intervalul $m - 1,96$ e.m. $\leq \mu \geq m + 1,96$ e.m., unde *m* este valoarea mediei calculate pe un eşantion de volum mare. În cadrul unei distribuţii normale, 95% din aria distribuţiei este cuprinsă între limitele $\pm$ 1,96 unităţi de abatere standard faţă de medie. Riscul de eroare în estimarea mediei populaţionale poate fi diminuat, folosind un nivel de încredere de 0,01; în acest caz se poate estima că valoarea mediei populaţionale se încadrează în intervalul $m - 2,56$ e.m. $\leq \mu \geq m + 2,56$ e.m., cu un risc de eroare de 1%.

Pentru eşantioane mici se poate folosi distribuţia statisticii t pentru definirea intervalului de încredere.

Valoarea erorii standard este cu atât mai mică cu cât valoarea abaterii este mai mică şi cu cât volumul eşantionului este mai mare.

Există formule specifice pentru calculul erorilor standard corespunzătoare diferitelor statistici. De exemplu, pentru estimarea valorii populaţionale a abaterii standard, formula erorii standard este e.a.s. = a.s./$\sqrt{2N}$.

TESTAREA IPOTEZELOR

Ipoteza ştiinţifică este o predicţie care poate fi operaţionalizată şi testată pentru a se oferi un răspuns privind problema studiată (Sava, 2004). Testarea ipotezei ştiinţifice se face prin verificarea ipotezei statistice. Folosind datele obţinute în cadrul unui eşantion, ipoteza statistică se verifică pe baza evidenţei statistice,

Verificarea ipotezei statistice se face în concordanţă cu criteriul falsităţii sau al contrazicerii al lui Karl Popper (1981); potrivit acestuia este mai uşor să se găsească criterii pentru demonstrarea falsităţii unei ipoteze decât a adevărului ei. Este mult mai dificil, dacă nu imposibil, să se determine dacă o ipoteză este adevărată. Dispunem de criterii prin care se poate recunoaşte eroarea, falsitatea şi scopul demersului ştiinţific trebuie să fie identificarea şi eliminarea erorii (Popper, 1981). Ipoteza este supusă testării empirice. Dacă rezultatul este negativ, se renunţă la ea. Dacă rezultatul este pozitiv, ipoteza nu este considerată confirmată, probată, ci numai provizoriu acceptată şi aceasta pentru că există un număr infinit de experimente posibile care ar putea să o infirme. Totul se plasează în zona provizoriului, nu în cea a certitudinii definitive. Dacă evidenţa empirică este contrară ipotezei, atunci ipoteza este falsă (ipoteza poate fi respinsă). Dacă evidenţa este conformă cu ipoteza, nu rezultă în mod necesar că ipoteza este adevărată. Singurul lucru rezonabil care se poare afirma este că evidenţa disponibilă nu a arătat falsitatea ipotezei (ipoteza nu este respinsă) (Clocotici, 2007).

Verificarea ipotezei statistice presupune parcurgerea câtorva paşi: formularea ipotezei nule şi a ipotezei alternative; selectarea testului statistic adecvat; stabilirea valorii-prag a probabilităţii care va fi folosită la verificarea ipotezei statistice (pragul de semnificaţie); stabilirea regulilor de decizie privind respingerea/nerespingerea ipotezei statistice; calcularea testului statistic; aplicarea regulilor de decizie.

În formularea ipotezei nule se ţine seama de natura ipotezei de cercetare. De exemplu, dacă cercetarea pleacă de la presupunerea existenţei unor diferenţe între grupurile studiate, fără a preciza direcţia acestor diferenţe, ipoteza nulă va afirma egalitatea mediilor în populaţia parentală, Ho: $\mu 1 = \mu 2$, iar ipoteza alternativă va presupune inegalitatea lor, H1: $\mu 1 \neq \mu 2$, ceea ce poate însemna fie că $\mu 1 > \mu 2$, fie că $\mu 1 > \mu 2$. Dacă prin ipoteza de cercetare se specifică direcţia diferenţei, atunci ipotezei

nule Ho: μ1 = μ2 i se va opune o ipoteză alternativă direcţionată, de exemplu H1: μ1 – μ2 > 0. Testul statistic va fi în acest caz unidirecţionat sau cu o singură extremitate *(one-tailed test)*.

Alegerea testului statistic se face pe baza examinării concordanţei dintre cerinţele modelului statistic şi particularităţile datelor, precum şi în funcţie de puterea statistică dorită.

Nivelul de semnificaţie defineşte acea valoare-prag a probabilităţii de apariţie a diferitelor valori ale testului statisitic în funcţie de care se ia decizia respingerii ipotezei nule. De obicei pragul de semnificaţie se fixează la $\alpha = 0,05$ sau $\alpha = 0,01$. Valoarea lui α desparte evenimentele semnificative (care conduc la respingerea ipotezei nule) de cele nesemnificative (care nu permit respingerea ipotezei nule) (Clocotici, 2007).

Decizia privind respingerea ipotezei statistice se ia în conformitate cu anumite reguli. Acestor reguli li se asociază şi indici de acurateţe a deciziilor luate prin respectarea lor. Acurateţea este apreciată prin probabilitatea de a lua o decizie corectă atunci când sunt îndeplinite anumite condiţii în populaţia la care se referă ipoteza (Winer, 1962).

Plecând de la ipoteza statistică *Ho* se calculează probabilitatea de apariţie a valorii calculate a testului statistic. Dacă probabilitatea este mai mică decât pragul de semnificaţie fixat, apare o contradicţie. Pentru a o rezolva se respinge ipoteza *Ho* în favoarea ipotezei alternative H1; motivul este acela că atunci când s-a plecat de la ipoteza *Ho* probabilitatea a fost mică. Ipoteza nulă este infirmată de evidenţa statistică. Dacă probablitatea este mare, nu se respinge ipoteza *Ho;* nu există niciun motiv de a lua decizia contrară (Clocotici, 2007).

Atunci când prin ipoteza de cercetare nu se specifică direcţia diferenţelor, zona de respingere a ipotezei nule este situată la ambele capete ale distribuţiei de eşantionare a statisticii; testul statistic are în acest caz două extremităţi (*two-tailed test*), iar nivelul de semnificaţie corepunzător fiecăreia dintre cele două extremităţi ale curbei va fi $\alpha/2$. Atunci când direcţia diferenţelor este specificată, zona de respingere a ipotezei nule se situează numai la unul dintre capetele distribuţiei de eşantionare; testul statistic are de această dată o singură extremitate (*one-tailed test*), iar nivelul de semnificaţie este α.

La verificarea unei ipoteze statistice se pot comite două tipuri de erori:

– respingerea ipotezei nule atunci când ea nu ar trebui să fie respinsă (respingere eronată), numită **eroare de tip I**. Probabilitatea acestui tip de eroare este cel mult egală cu nivelul de semnificaţie a testului. Cu cât nivelul de semnificaţie este mai mic, cu atât riscul respingerii eronate a ipotezei nule este mai mic. Probabilitatea acestui tip de eroare corespunde pragului de semnifcaţie α, iar $1 - \alpha$ reprezintă nivelul de încredere pe care îl putem avea în corectitudinea deciziei de a nu respinge ipoteza nulă;

– nerespingerea ipotezei nule atunci când aceasta ar trebui să fie respinsă (nerespingere eronată), numită **eroare de tip II**. Probabilitatea acestui tip de eroare

este notată de obicei cu β, iar 1 – β reprezintă **puterea statistică** a testului sau probabilitatea respingerii corecte a ipotezei nule.

Probabilitatea α a erorilor de tip I poate fi controlată prin fixarea pragului de semnificaţie. Probabilitatea β a erorilor de tip II poate fi controlată numai indirect, prin alegerea modelului studiului. De obicei se consideră că erorile de tip I sunt mai costisitoare. În cazul unui studiu clinic, un astfel de tip de eroare ar putea duce la afirmarea eronată a eficacităţii tratamentului analizat. Modelele statistice folosite urmăresc în mod explicit controlarea probabilităţii acestui tip de erori prin fixarea unui prag de semnificaţie corespunzător. Pe măsura scăderii riscului de apariţie a erorilor de tip I creşte probabilitatea nerespingerii ipotezei nule atunci când ea este de fapt falsă (**eroare de tip II**); în exemplul dat aceasta ar însemna afirmarea eronată a ineficacităţii tratamentului evaluat. O probabilitate mare a erorilor de tip II înseamnă o putere statistică scăzută a testului (1 – β). Un plan ideal al cercetării ar trebui să asigure puterea adecvată la un nivel predeterminat de semnificaţie. Singura cale prin se poate diminua atât probabilitatea erorilor de tip I, cât şi a celor de tip II este creşterea volumului eşantionului. Acest fapt subliniază importanţa stabilirii acelei mărimi a eşantionului care să asigure reducerea ambelor tipuri de erori până la niveluri considerate acceptabile.

MĂRIMEA EFECTULUI

Testele de semnificaţie oferă informaţii referitoare la probabilitatea ca rezultatul obţinut să fi apărut întâmplător într-un grup cu un anumit număr de cazuri. Valoarea testelor de semnificaţie este influenţată de mărimea eşantionului. Mărind mult numărul de cazuri investigate se poate obţine o diferenţă sau o asociere semnificativă, chiar atunci când există numai un efect minim care poate să fie lipsit de relevanţă practică. Spre deosebire de testele de semnificaţie, măsurile mărimii efectului permit aprecierea magnitudinii efectului, independent de mărimea eşantionului. Mărimea efectului este o măsură a magnitudinii relative a rezultatului observat în cadrul unei cercetări. Ea permite aprecierea mărimii diferenţei sau a asocierii puse în evidenţă în cadrul studiului.

Se face distincţia între măsuri standardizate şi nestandardizate ale mărimii efectului. Măsurile standardizate sunt mai des folosite. Ele sunt utilizate atunci când se combină rezultatele mai multor studii în care au fost aplicate scale diferite sau atunci când se urmăreşte exprimarea mărimii unui efect în raport cu variabilitatea populaţională. Se recurge frecvent la măsurile standardizate ale mărimii efectului în meta-analize, o aceeaşi statistică fiind calculată în diferite studii, pentru ca apoi statisticile să fie combinate într-o evaluare globală a efectului.

Există două mari categorii de măsuri standardizate ale mărimii efectului. Unele se bazează pe calcularea **diferenţei standardizate dintre media grupului experi-**

mental şi a celui de control, celelalte au în vedere **corelaţia dintre grupurile/ treptele definite pe variabila independentă şi scorurile individuale pe variabila depedentă** (Rosnow şi Rosenthal, 1996).

Diferitele măsuri standardizate ale mărimii efectului au fost sistematizate de Lee A. Becker (2003).

Pentru calcularea mărimii efectului pentru două grupuri independente, folosind **diferenţa standardizată dintre medii**, s-au propus următoarele statistici:

a. **testul d al lui Cohen** (1988), definit prin raportarea diferenţei dintre media grupului experimental şi a celui de control la deviaţia standard: $d = m_1 - m_2 \; / \; s$, unde m_1 şi m_2 sunt mediile celor două grupuri, iar $s = \sqrt{\sum (X - m)^2 \; / \; N}$, unde X este scorul brut, m este media şi N numărul de cazuri. Prin convenţie, diferenţa dintre medii se calculează astfel încât ea să aibă o valoare pozitivă dacă efectul obţinut este în direcţia prezisă de ipoteză şi o valoare negativă dacă efectul este în direcţia opusă ipotezei formulate.

Statistica **d** poate fi calculată şi plecând de la valoarea testului **t** pentru diferenţa dintre grupuri $d = 2t \; / \; \sqrt{(df)}$ (Rosenthal şi Rosnow, 1991)., unde *df* sunt gradele de libertate pentru testul **t.** O formulă alternativă este **d** = $t(n_1 + n_2) \; / \; [\sqrt{df}\sqrt{(n_1 n_2)}]$, unde n_1 şi n_2 reprezintă numărul de cazuri din cele două grupuri comparate.

Statistica **d** poate fi calculată şi plecând de la coefiecientul de corelaţie, $d = 2r \; / \; \sqrt{(1 - r^2)}$;

b. **Glass** (1981) a propus o **statistică** care foloseşte numai deviaţia standard a grupului de control $\Delta = (m_1 - m_2) \; / \; s_2$;

c. **statistica g a lui Hedges** (1981) este tot o diferenţă standardizată $g = (m_1 - m_2) \; / \; s^*$, dar deviaţia standard este calculată după următoarea formulă $s^* = \sqrt{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)s \; / \; (n_1 + n_2 - 2)}$.

Testul **g** poate fi calculat şi plecând de la valoarea testului **t** al diferenţei dintre cele două grupuri $g = t\sqrt{(n_1 + n_2)} \; / \; \sqrt{(n_1 n_2)}$. Atunci când în cele două grupuri numărul de cazuri este acelaşi, formula devine **g** = 2t / $\sqrt{2N}$.

Testul **g** poate fi calculat şi plecând de la coeficientul **r** care măsoară mărimea efectului: $g = [r\sqrt{(1 - r^2)}] \; / \; \sqrt{[df(n_1 + n_2) \; / \; (n_1 n_2)]}$;

d. **statistica f^2 a lui Cohen** poate fi folosită în analiza de varianţă sau în analiza de regresie multiplă. Pentru mărimea efectului în regresia multiplă $f^2 = R^2 \; / \; (1 - R^2)$, unde R^2 este patratul coeficientului de corelaţie multiplă.

Folosind valorile **testului d,** Cohen (1988) a propus următoarele definiţii operaţionale ale mărimii efectului; efect scăzut: **d** = 0,2, efect mediu: **d** = 0,5, efect important **d** = 0,8.

Cohen a atras atenţia că aceste valori sunt orientative şi că folosirea lor în ştiinţele comportamentale trebuie să fie făcută cu prudenţă.

Mărimea efectului poate fi interpretată şi prin rangul centilic al cazului mediu din grupul experimental raportat la cazul mediu din grupul de control (Becker, 2003). Cu cât rangul centilic post-tratament este mai mare, cu atât efectul este mai puternic. O mărime a efectului **d** de 0,0 indică faptul că media grupului experimental cores-

punde rangului centilic 50 din grupul de control, ceea ce înseamnă că nu se constată practic niciun efect ca urmare a aplicării tratamentului, a procedurii studiate. O valoare a mărimii efectului de 0,8 indică faptul că media grupului experimental corespunde rangului centilic 79 din grupul de control, ceea ce înseamnă că în urma aplicării tratamentului media grupului experimental a ajuns la centilul 79, faţă de centilul 50 existent anterior începerii studiului. O valoare a lui **d** de 1,7 indică faptul că media grupului experimental corespunde centilului 95 din grupul de control; în acest caz efectul este considerat a fi puternic.

Mărimea efectului mai poate fi interpretată şi în termenii procentului de nesuprapunere dintre distribuţiile scorurilor din grupul experimental şi din cel de control (Becker, 2003). O mărime a efectului **d** de 0,0 indică faptul că distribuţia scorurilor din grupul experimental se suprapune în întregime peste cea din grupul de control sau, altfel spus, procentul de nesuprapunere este de 0%. O mărime a efectului **d** de 0,8 indică o nesuprapunere de 47,4% a celor două distribuţii, iar o valoare a lui **d** de 1,7 indică o nesuprapunere de 75,4% a celor două distribuţii (Becker, 2003).

Becker (2003) a prezentat semnificaţia valorilor diferitelor statistici folosite pentru aprecierea mărimii efectului în tabelul I.

TABELUL I

Semnificaţia diferitelor statistici folosite pentru aprecierea mărimii efectelor (după Becker L.*)

Statistica	Mărimea efectului		
	efect scăzut	efect mediu	efect puternic
d al lui Cohen	0,20	0,50	0,80
Rangul centilic	58	69	79
Procentul de nesuprapunere	14,74%	33%	47,4%
R	0,1	0,5	0,8
r^2	0,01	0,059	0,138

* http:/www.edu/-lbecker/psy590/es.htm, 2003

Pentru aprecierea mărimii efectului se folosesc şi **statistici bazate pe coeficientul de corelaţie** (Becker, 2003); se calculează corelaţia dintre treptele variabilei independente şi valorile variabilei dependente. Se pot folosi mai multe statistici:

– **coeficientul de corelaţie punct biserial** dintre o variabilă independentă dihotomică şi o variabilă dependentă continuă;

– **coeficientul phi** care se calculează prin raportarea rădăcinii pătrate a valorii lui **chi pătrat** corespunzătoare unui singur grad de libertate la numărul de cazuri $\phi = \sqrt{\chi^2(1) / N}$. Coeficientul **phi** estimează mărimea relaţiei dintre două variabile; el are legătură cu coeficientul de corelaţie punct biserial şi testul **d** al lui Cohen. Atunci când variabilele au mai mult de două trepte se poate folosi coeficientul **phi** al lui Cramer $phi_c = \sqrt{chi^2 / N(k-1)}$, unde *k* este numărul cel mai mai mic de rânduri sau de coloane. Valoarea lui *chi*-pătrat tinde să crească pe măsură ce creşte numărul de

celule; în situaţiile în care creşte diferenţa dintre numărul liniilor şi numărul coloanelor, este posibil ca valorea coeficientul **phi** să se apropie de valoarea 1, chiar atunci când nu există o corelaţie clară;

– **coeficientul de corelaţie,** calculat plecând de la valoarea testului **t**, $r = \sqrt{[t^2/(t^2 + gl)]}$, unde gl reprezintă gradele de libertate;

– **coeficientul de corelaţie,** calculat plecând de la **statistica d** a lui Cohen, $r = d / \sqrt{(d^2 + 4)}$ sau plecând de la statistica **g** a lui Hedges, calculat aşa cum s-a menţionat anterior.

Pătratul valorii coeficientului de corelaţie sau coeficientul de determinare indică procentul din varianţa variabilei dependente care este explicat prin aplicarea tratamentului al cărui efect este urmărit în cadrul cercetării. Unei valori a lui **d** de 0,8 îi corespunde o valoare a lui **r** de 0,371 şi o valoare a lui r^2 de 0,138, ceea ce indică faptul că procentul din varianţă a variabilei dependente explicat prin aplicarea tratamentului este de 13,8%.

Atunci când designul cercetării include grupuri corelate – aparierea cazurilor din grupurile experiemntal şi din cel de control sau realizarea de măsurători repetate pe acelaşi grup de subiecţi – pentru prelucrarea statistică a datelor se poate folosi analiza de covarianţă sau analiza de varianţă cu măsurători repetate pe variabila momentul evaluării. În cazul acestor modele experimentale **Dunlop şi colab. (1996)** au recomandat ca la calcularea mărimii efectului să se folosească valorile iniţiale ale deviaţiilor standard sau valoarea testului **t** intergrupuri; în asemenea cazuri utilizarea valorii lui **t** pentru eşantioane corelate sau a valorii testului **F** pentru varianţa intragrup duce la supraestimări ale mărimii efectului.

În analiza de varianţă mărimea efectului apreciază gradul de asociere dintre un anumit efect – efectul principal, interacţiunea, un contrast liniar – şi variabila dependentă. Pătratul mărimii efectului indică proporţia din varianţa variabilei dependente care poate fi atribuită fiecărui tip de efect. Măsurile frecvent folosite pentru măsurarea mărimii efectului în analiza de varianţă sunt pătratul coeficientului **eta** şi pătratul coeficientului **eta parţial**, pentru aprecierea gradului de asociere în cadrul eşantionului şi pătratul coeficientului **omega** şi coeficientul de corelaţie intraclasă pentru estimarea gradului de asociere la nivel populaţional (Becker, 2003).

Statisticile mărimii efectului sunt folosite frecvent în meta-analize pentru că ele nu sunt influenţate de mărimea eşantionului. Statistica **d** a lui Cohen este utilizată adesea în astfel de studii. O problemă care poate distorsiona evaluarea mărimii efectului în meta-analize este legată de numărul de studii care au fost identificate şi analizate. Este posibil ca o serie de studii în care nu s-a pus în evidenţă un efect semnificativ să nu fi fost publicate şi ca urmare rezultatele acestora să nu fi fost incluse în meta-analiză. Dacă rezultatele acestor studii ar fi fost incluse în analiză este de presupus că s-ar fi obţinut o valoare mai mică a mărimii efectului. Pentru a se obţine o estimare a influenţei pe care neincluderea în analiză a studiilor care nu au pus în evidenţă un efect semnificativ ar putea să o aibă asupra estimării mărimii

eşantionului şi pătratul coeficientului **omega** şi coeficientul de corelaţie intraclasă pentru estimarea gradului de asociere la nivel populaţional (Becker, 2003).

Statisticile mărimii efectului sunt folosite frecvent în meta-analize pentru că ele nu sunt influenţate de mărimea eşantionului. Statistica **d** a lui Cohen este utilizată adesea în astfel de studii. O problemă care poate distorsiona evaluarea mărimii efectului în meta-analize este legată de numărul de studii care au fost identificate şi analizate. Este posibil ca o serie de studii în care nu s-a pus în evidenţă un efect semnificativ să nu fi fost publicate şi ca urmare rezultatele acestora să nu fi fost incluse în meta-analiză. Dacă rezultatele acestor studii ar fi fost incluse în analiză este de presupus că s-ar fi obţinut o valoare mai mică a mărimii efectului. Pentru a se obţine o estimare a influenţei pe care neincluderea în analiză a studiilor care nu au pus în evidenţă un efect semnificativ ar putea să o aibă asupra estimării mărimii efectului, se poate calcula numărul de studii cu rezultate nesemnificative care ar mai fi fost necesare pentru a se reduce mărimea efectului la o valoare nesemnificativă (*the fail safe N)* (Becker, 2003). Cu cât valoarea acestui indice este mai mare, cu atât este mai mică probabilitatea existenţei în fapt a atâtor studii corect realizate care să nu fi evidenţiat efectul şi ale căror rezultate să nu fi fost publicate. Atunci când valoarea unui asemenea indice este destul de mică, se impune prudenţă în acceptarea validităţii mărimii calculate a efectului pentru tratamentele sau pentru procedurile experimentale corespunzătoare. De exemplu, într-o meta-analiză realizată de van Etten şi Taylor (1998) asupra eficacităţii câtorva tipuri de abordări terapeutice în tulburarea de stres posttraumatic, numărul studiilor neraportate cu efect nesemnificativ de care ar mai fi fost nevoie pentru a se ajunge la o valoare nesemnificativă a mărimii efectului (*the fail safe N*) a fost mai mare pentru terapia comportamentală – 220 -, pentru o procedură psihoterapică specifică, desensibilizarea şi reprocesarea mişcărilor oculare (*eye movement desensitization and reprocessing*) – 139- şi pentru tratamentul cu inhibitorii ai recaptării serotoninei – 95-, fapt ce susţine validitatea evaluării efectelor lor; în schimb, valorile mici ale indicelui pentru benzodiazepine – 10-, carbamazepină – 23-, tehnici de relaxare – 8-, hipnoză – 18- terapie psihodinamică – 17- ar trebui să impună prudenţă în acceptarea validităţii estimărilor mărimii efectelor acestora (rezultate analizate de Becker, 2003).

Mărimea efectului unui anumit tratament poate fi distorsionată dacă cercetătorii au tendinţa de a raporta rezultatele numai atunci când mărimea estimată a efectelor este mare sau atunci când diferenţele sunt semnificative. Prin publicarea mai multor studii cu o putere statistică scăzută pot apărea distorsionări ale rezultatelor, în sensul afirmării unor efecte mai puternice decât cele existente în realitate.

Cohen (1988) a atras atenţia că reperele propuse de el pentru interpretarea mărimii efectului sunt relative. Relativitatea se referă nu numai la definirea unora în raport cu celelalte, ci, îndeosebi, la relaţia lor cu conţinutul şi cu metodele specifice folosite în cadrul cercetării. El a remarcat faptul că propunerea unor astfel de definiţii operaţionale pentru aprecierea mărimii efectului în analiza puterii unor cercetări realizate în ştiinţele comportamentale implică unele riscuri. Folosirea lor ca repere

convenţionale este recomandată numai atunci când nu există alte modalităţi mai bune de interpretare a mărimii efectului. Pentru cercetarea medicală astfel de observaţii sunt pertinente; nu numai mărimea în sine a efectului este importantă, ci şi valoarea lui practică, implicaţiile pe care efectul le are asupra calităţii vieţii pacientului, a familiei acestuia sau a comunităţii din care el face parte.

Interpretarea rezultatelor obţinute într-o cercetare se bazează atât pe analiza semnificaţiei statistice, cât şi pe cea a mărimii efectului. Fan (2001) a sintetizat raporturile care pot apărea între cele două tipuri de analize. Sava (2004) a adaptat această sinteză sub forma unui ghid util pentru interpretarea rezultatelor (tabelul II).

TABELUL II

Ghid pentru interpretarea rezultatelor (după Sava, 2004)

Mărimea efectului	Testarea ipotezelor	
	Ipoteza nulă nu este respinsă	Ipoteza nulă este respinsă
Mică	Se pare că ipoteza nulă este sprijinită. Nu există niciun efect semnificativ statistic sau practic.	1. Deşi semnificativ statistic, rezultatul nu are o importanţă practică deosebită. 2. Există un risc crescut de a comite eroarea de tip I (efectul detectat de fapt nu există) ca urmare a unui puteri statistice foarte mari
Medie	1. Deşi valoarea obţinută sugerează existenţa unui efect, există riscul ca el să fi apărut din întâmplare. Există un risc crescut de a comite erorea de tip II (există un efect, dar el nu a fost detectat). Probabil puterea de a detecta efectul este mică.	1. Efectul obţinut este puţin probabil să fi apărut din întâmplare. 2. Efectul pare să fie destul de important din punct de vedere practic. În plus, efectul este semnificativ statistic.
Mare	1. Fie efectul a apărut din întâmplare, fie rezultatul nesemnificativ statistic apare ca urmare a numărului redus de subiecţi. Trebuie crescută puterea cercetării. 2. Există un risc crescut de a comite eroarea de tip II	Efectul este semnificativ statistic şi are valoarea practică.

PUTEREA STATISTICĂ

Puterea statistică este probabilitatea ca prin testarea ipotezei statistice pe un eşantion să se evidenţieze în mod corect semnificaţia statistică atunci când ipoteza nulă este într-adevăr falsă în populaţia din care a fost extras eşantionul (Lipsey, 1990). Prin ipoteza nulă se presupune că grupul experimental şi cel de control provin din aceeaşi populaţie, ceea ce înseamnă că între ele nu există diferenţe „reale" şi orice diferenţă observată reflectă numai eroarea de eşantionare. Respingerea ipotezei nule – evidenţierea semnificaţiei statistice – indică faptul că diferenţa observată este mai mare decât cea care ar putea să apară ca urmare a erorii de eşantionare şi

TABELUL III

Situaţii care apar când se testează semnificaţia statistică a diferenţei dintre grupul experimental şi cel de control

		Situaţia din populaţie	
		Grupul experimental şi cel de control sunt diferite	Grupul experimental şi cel de control nu sunt diferite
Deciziile luate pe baza testării statistice pe un eşantion	Diferenţă statistică (respingerea ipotezei nule)	Decizie corectă Probabilitate = 1-β puterea	Eroare de tip I Probabilitate = α
	Absenţa diferenţei statistice (nerespingerea ipotezei nule)	Eroare de tip II Probabilitate = β	Decizie corectă Probabilitate = 1-α

Puterea înseamnă probabilitatea de a lua decizia statistică corectă atunci când există o diferenţă reală între grupurile de lucru.

Puterea cercetării depinde de câţiva factori: mărimea eşantionului; valoarea pragului de semnificaţie la care se va respinge ipoteza nulă, mărimea efectului care urmează a fi detectat. Aceşti trei factori şi puterea statistică alcătuiesc un sistem închis: dacă sunt stabilite valorile pentru oricare trei elemente din acest sistem, valoarea celui de al patrulea este determinată în mod direct.

Scopul analizei puterii cercetării este de a asigura un echilibru între aceşti factori, ţinând seama de obiectivele studiului şi de posibilităţile existente pentru realizarea lui. În etapa preliminară a cercetării se poate aprecia puterea plecând de la valorile prestabilite ale celor trei factori care o influenţează – volumul eşantionului, pragul de semnificaţie şi mărirea efectului.

Este important ca puterea statistică a unei cercetări să fie cât mai ridicată. Este evident că se poate obţine o creştere a puterii statistice prin creşterea volumului eşantionului; apar însă limitele legate de criteriile de selecţie a cazurilor, de timpul care poate fi alocat cercetării şi de resursele materiale disponibile.

Adoptarea unui prag de semnificaţie mai puţin stringent (de exemplu 0,05 în loc de 0,01 sau 0,001) reduce probabilitatea erorilor de tip II la testarea ipotezei (respingerea eronată a inexistenţei efectului); în schimb, o astfel de opţiune se asociază cu creşterea probabilităţii ca rezultatul să fie considerat în mod eronat drept semnificativ statistic, deci cu un risc crescut al erorilor de tip I.

Puterea statistică este legată de probabilitatea β a erorilor de tip II în testarea ipotezelor. Puterea statistică este egală cu 1 - β şi semnifică probabilitatea respingerii corecte a ipotezei nule. Astfel pentru un β de 0,90, puterea cercetării va fi de 0,10, ceea ce înseamnă o probabilitate de numai 10% de a detecta un efect atunci când el există. Pentru o valoare a lui β de 0,20, puterea va fi de 0,80, ceea ce indică o probabilitate de 80% de a se evidenţia efectul existent.

Dacă puterea statistică a cercetării este scăzută, probabilitatea de a pune în evidenţă efectul presupus – rezultat terapeutic, asociere etc. va fi mică şi s-ar putea

să se ajungă în mod neîntemeiat la concluzia că efectul nu există. Creşterea puterii cercetării va mări şansele ca efectul să poată fi pus în evidenţă. Din punct de vedere teoretic, prin creşterea puterii unei cercetări până la valori foarte mari, se poate ajunge să se pună în evidenţă şi efecte foarte mici, lipsite de importanţă.

Investigatorul este interesat să afle ce număr de subiecţi ar trebui să fie investigaţi pentru a se putea atinge valoarea dorită a puterii cercetării, având în vedere un anumit prag de semnificaţie şi o valoare a mărimii efectului. Aprecierea mărimii efectului se poate face pe baza experienţei anterioare a cercetătorului sau plecând de la datele din literatura de specialitate. De asemenea, se poate opta pentru un anumit nivel al mărimii efectului – scăzut, mediu, puternic – şi se pot folosi valorile-criteriu propuse în literatură pentru definirea acestor niveluri: 0,20 pentru efect scăzut, 0,50 pentru efect mediu şi 0,80 pentru efect puternic (Cohen, 1990). S-au pus la punct diferite programe pentru calcularea puterii statistice, multe dintre acestea fiind disponibile pe internet.

Se poate realiza o analiză a puterii şi după finalizarea cercetării (analiză post hoc), pe baza valorilor particulare ale: volumului eşantionului, pragului de semnificaţie şi mărimii efectului. Se pot obţine astfel informaţii privind validitatea internă a concluziilor extrase si importanţa practică a efectului pus în evidenţă.

Pentru a creşte puterea statistică a unei cercetări, Cohen (1990) a recomandat ca designul acesteia să fie cât mai simplu. În cazul existenţei unui număr mare de variabile şi de teste statistice creşte riscul de apariţie a erorilor de tip I, cel de a obţine rezultate statististic semnificative în mod întâmplător. Corecţiile impuse testelor de semnificaţie, absolut necesare în cazul comparaţiilor multiple, reduc distorsiunile apărute, dar cresc riscul de apariţie a erorilor de tip II.

Sintetizând datele din literatura de specialitate, Sava (2004) a clasificat factorii care pot să contribuie la creşterea puterii statistice în trei categorii: designul cercetării, măsurarea variabilelor şi testele statistice. În prima categorie a inclus cerinţa formulării unor ipoteze unidirecţionale care precizează direcţia presupusă de variaţie a variabilei dependente în funcţie de cea a variabilei indepedente şi renunţarea, pe cât posibil, la ipotezele care se limitează la supoziţia unei relaţii neprecizate între cele două tipuri de variabile. Asigurarea unei variaţii largi a variabilei independente în cadrul studiului poate mări şansa de a se obţine rezultate statistic semnificative, la fel ca şi tratarea variabilelor independente ca factori ficşi şi nu aleatori în analiza de varianţă. Folosirea unui design cu măsurători repetate pe acelaşi grup de subiecţi, spre deosebire de evaluarea unor grupuri diferite de subiecţi, contribuie la reducerea varianţei determinate de erorile experimenatale şi la creşterea valorii testelor de semnificaţie aplicate. Creşte astfel probabilitatea de a obţine un efect semnificativ statistic, ceea ce înseamnă o putere mai bună (Sava, 2004).

Testele statistice parametrice, folosite pentru prelucrarea variabilelor cantitative măsurate pe scale de interval sau de raport, au o putere mai mare decât cele neparametrice. Asemenea teste se pot aplica numai atunci când sunt îndeplinite

ca şi tratarea variabilelor independente ca factori ficşi şi nu aleatori în analiza de varianţă. Folosirea unui design cu măsurători repetate pe acelaşi grup de subiecţi, spre deosebire de evaluarea unor grupuri diferite de subiecţi, contribuie la reducerea varianţei determinate de erorile experimenatale şi la creşterea valorii testelor de semnificaţie aplicate. Creşte astfel probabilitatea de a obţine un efect semnificativ statistic, ceea ce înseamnă o putere mai bună (Sava, 2004).

Testele statistice parametrice, folosite pentru prelucrarea variabilelor cantitative măsurate pe scale de interval sau de raport, au o putere mai mare decât cele neparametrice. Asemenea teste se pot aplica numai atunci când sunt îndeplinite anumite condiţii bine precizate a căror nerespectare poate creşte riscul apariţiei unor erori în testarea ipotezelor.

Puterea statistică este influenţată şi de precizia măsurătorile realizate în cadrul cercetării; se pot reduce erorile de măsurare prin folosirea unor instrumente cu o fidelitate verificată.

La nivelul prelucrării statistice a datelor este recomandată selectarea testelor cu putere ridicată, salvarea unor grade de libertate prin renunţarea la testarea tuturor efectelor posibile într-un model complex de analiză şi limitarea la testarea acelora care sunt relevante în raport cu ipoteza (Sava, 2004).

Puterea statistică a cercetării este un criteriu important de evaluare a rezultatelor ei. Analiza puterii ei este solicitată de referenţii multor reviste de specialitate.

Cohen (1988) a cosiderat că valoarea optimă a puterii unei cercetări ar trebui să fie de 0,80. Examinarea literaturii a evidenţiat faptul că tendinţa centrală a valorii puterii statistice a diverselor studii publicate era în jur de 0,50 (Cohen, 1990).

Trebuie subliniat faptul că în cercetările din domeniul medical, pe lângă mărimea efectului apreciată în raport cu criterii statistice, contează şi importanţa sau valoarea lui practică, cea referitoare la scăderea costurilor directe sau indirecte asociate bolii.

COMPARAŢIA GRUPURILOR

Metodele statisticii inferenţiale sunt folosite frecvent în cercetarea psihiatrică pentru comparaţia răspunsului la tratament în grupurile de lucru. Modelul cel mai simplu presupune aplicarea unui tip de tratament în grupul experimental şi neaplicarea lui în grupul de control. Pentru evaluarea efectului se compară cele două grupuri pe variabila dependentă.

Metodele statistice folosite pentru comparaţia grupurilor se diferenţiază în funcţie de:

– natura datelor: cantitative sau calitatative; pentru prelucrarea datelor cantitative se folosesc metode parametrice, iar pentru prelucrarea celor calitative se utilizează metode neparametrice;

– relaţia dintre datele comparate: observaţiile sau evaluările pot să fie independente sau corelate. Observaţiile sunt independente atunci când atât extragrea eşantionului din populaţia parentală, cât si repartizarea subiecţilor selectaţi în grupurile comparate se face aleator. Observaţiile sunt corelate atunci când se foloseşte un singur grup de subiecţi asupra căruia se fac evaluări repetate sau atunci când grupurile care se compară sunt egalizate pe una sau mai multe variabile care ar putea să influenţeze răspunsul la tratament;

– numărul de grupuri comparate;

– numărul de variabile independente şi dependente luate în considerare în analiză. Modelele factoriale includ mai multe variabile independente. Se aplică metode de analiză multivariată atunci când există mai multe variabile dependente.

Metode parametrice de comparaţie a grupurilor

Metodele se diferenţiază în funcţie numărul de grupuri şi de numărul de variabile cantitative incluse în analiză.

Comparaţia efectului unui tratament cu o valoare de referinţă. Se testează ipoteza nulă a nediferenţierii în raport cu valoarea de referinţă. Dacă variabila pe care se măsoară efectul este distribuită normal în populaţie şi dacă extragerea eşantionului din această populaţie s-a făcut aleator, se poate folosi statistica **t** - Student pentru verificarea ipotezei; testul împarte diferenţa dintre valoarea medie derivată în eşantion şi valoarea de referinţă la eroarea standard a mediei; această eroare standard a mediei reprezintă raportul dintre abaterea standard şi rădăcina pătrată a numărului de cazuri. Testul **t** este robust în raport cu deviaţiile de la normalitate ale distribuţiei.

Comparaţia mediilor a două grupuri

Observaţii independente. Ipoteza poate preciza sau nu direcţia diferenţelor dintre mediile grupurilor. În funcţie de forma ipotezei nule se va folosi testul **t** cu două extremităţi sau cu o singură extremitate. Testul împarte diferenţa dintre medii la eroarea standard a diferenţei. El se bazează pe presupunerea că grupurile de subiecţi reprezintă eşantioane extrase aleator dintr-o populaţie în care variabila-criteriu este distribuită normal. Testul **t** este destul de robust în privinţa abaterilor de la normalitate, dar este necesar ca distribuţia să fie simetrică. Varianţele scorurilor în populaţiile corepunzătoare grupurilor trebuie să fie omogene; dacă această presupunere se verifică înseamnă că sursele de variaţie ale scorurilor în aceste grupuri sunt similare şi în acest caz varianţa populaţională poate fi estimată folosind datele din ambele grupuri. Sursele de variaţie se pot referi la diferenţele interindivuale premergătoare studiului sau la surse necontrolate de variabilitate apărute în timpul studiului. Există mai multe teste care permit verificarea presupunerii omogenităţii varianţelor (testul Levene este unul dintre ele). Majoritatea programelor de prelucrare pe calculator a datelor includ astfel de teste. Atunci când varianţele sunt neomogene se poate

aplica o procedură de transformare a datelor pe variabila dependentă. Dacă varianţele continuă să fie neomogene, se poate aplica un test neparametric pentru comparaţia tendinţelor centrale ale celor două grupuri.

Observaţii corelate. În acest caz există perechi de evaluări sau de observaţii; se calculează diferenţele dintre valorile pereche, se însumează diferenţele şi se împarte acestă sumă la eroarea stadard a diferenţei. Pentru testarea semnificaţiei diferenţei dintre grupuri se foloseşte statistica **t** - Student.

Observaţiile-pereche trebuie să se facă în aceleaşi condiţii pentru a se exclude influenţa unor surse externe de variaţie a datelor. Modelul cu măsurători repetate pe acelaşi grup de subiecţi asigură un control mai bun al surselor de variaţie în comparaţie cu egalizarea a două grupuri; orice egalizare este limitată pentru că de multe ori nu ştim sau nu putem evalua toate variabilele care pot influenţa rezultatele. În modelul în care se foloseşte un singur grup, fiecare subiect este propriul lui control.

În cazul observaţiilor corelate, valoarea erorii standard a diferenţei se diminuează pe măsură ce creşte coeficientul de corelaţie dintre perechile de observaţii; ca urmare creşte valoarea statisticii **t**. Prin controlul unor surse externe de variaţie, creşte probabilitatea ca diferenţa dintre medii să atingă pragul de semnificaţie statistică.

Comparaţia mediilor mai multor grupuri. Metoda folosită în acest scop este analiza de varianţă. Ea poate fi utilizată pentru comparaţia a două sau multe grupuri. Atunci când numărul de comparaţii creşte, probabilitatea de a detecta, în mod eronat, o diferenţă semnificativă este mai mare decât nivelul de semnificaţie α fixat pentru fiecare test individual. Aceasta înseamna un risc mai mare de apariţie a erorilor de tip I în testarea ipotezelor. Probabilitatea acestor erori creşte în funcţie de numărul de teste **t** realizate după următoarea formulă $1 - (1 - \alpha)^c$, unde α este pragul de semnificaţie, iar c este numărul de teste **t** realizate (Hinkle şi colab. 1994). Atunci când se realizează trei teste **t**, probabilitatea de apariţie a erorilor de tip I ajunge la 0,15, valoare superioara pragului de 0,05 acceptat în mod curent. Pentru a se reduce riscul de apariţie a erorilor de tip I s-a propus să se modifice valoarea pragului de semnificaţie în funcţie de numărul de comparaţii făcute (de exemplu corecţia Bonferroni); prin aplicarea acestei metode se ajunge însa la valori conservatoare ale pragului de semnificaţie şi la o probabilitate mai mare a erorilor de tip II (nerespingerea ipotezei nule) (Sava, 2000). În aceste condiţii, atunci când se compară mai multe grupuri se recomandă să se recurgă la analiza de varianţă în cadrul căreia derivă un singur test global **F**.

Analiza de varianţă permite studierea variaţiei unei variabile dependente în funcţie de variaţia uneia sau a mai multor variabile independente sau factori. Fiecare variabilă independentă oferă o bază de clasificare a subiecţilor, împărţindu-i în grupuri diferite. Dacă există mai multe variabile independente, subiecţii vor fi împărţiţi şi subîmpărţiţi în grupuri şi subgrupuri în funcţie de mai multe criterii succesive. De exemplu, o variabilă independentă poate fi diagnosticul, alta sexul, o alta comobiditatea etc. Analiza de varianţă evaluează partea din varianţa totală a măsurătorilor

corepunzătoare fiecărei variabile independente, interacţiunii dintre ele şi erorii experimentale. Se împarte varianţa totală a măsurătorilor în mai multe părţi aditive, fiecare parte corepunzând unei surse şi se apreciază în ce măsură variaţia determinată de fiecare dintre ele este mai mare decât valoarea expectată atunci când ipoteza nulă este adevărată (Fergusson, 1981).

În funcţie de numărul variabilelor independente se face distincţia între analiza de varianţă cu o bază de clasificare sau cu mai multe baze de clasificare (analiza de varianţă factorială). Poate exista o singură variabilă dependentă sau mai multe (analiză de varianţă multivariată). Pe acelaşi grup de subiecţi se poate face o singură evaluare a efectului sau mai multe evaluări (analiza factorială cu măsurători repetate); există şi modele mixte în cadrul cărora se fac atât comparaţii între grupuri, cât şi comparaţii intragrup..

Analiza de varianţă cu o singură bază de clasificare. Se compară mai multe grupuri care reprezintă categoriile, treptele variabilei independente. Pragul de semnificaţie pentru toate aceste comparaţii se menţine la acelaşi nivel α.

În cazul existenţei unei singure variabile independente şi a unei singure variabile dependente, varianţa totală a scorurilor pe variabila dependentă poate fi împărţită în două părţi aditive independente: varianţa inter-grupuri (explicată, externă), corespunzătoare diferenţelor dintre tratamentele aplicate, şi varianţa intra-grup (reziduală, internă), determinată de eroarea experimentală, incluzându-se în această ultimă categorie toate efectele produse de factori necontrolaţi, nelegaţi de tratament (diferenţe interindividuale, erori de evaluare, erori de eşantionare etc).

Varianţa este suma pătratelor deviaţiilor evaluărilor în raport cu media (în formulele de calcul este numită pe scurt suma pătratelor SP). Există o varianţă totală, o varianţă inter-grupuri şi o varianţă intra-grup; Varianţa totală este suma pătratelor deviaţiilor fiecărei valori faţă de media generală, varianţă inter-grupuri este suma deviaţiilor mediilor grupurilor faţă de media generală, iar varianţa intra-grup este suma pătratelor deviaţiilor faţă de media grupului.

Fiecărei surse de varianţă i se asociază un anumit număr de grade de libertate. Gradele de libertate sunt determinate de volumul eşantionului şi de numărul de parametri care trebuie calculaţi. Ele reprezintă diferenţa dintre numărul de observaţii independente legate de o sursă de variaţie şi numărul parametrilor independenţi folosiţi la calcularea deviaţiilor. De exemplu, pentru varianţa intra-grup, numărul gradelor de libertate *(g.l.)* este *egal* cu diferenţa dintre numărul de cazuri *(N)* şi numărul de grupuri *(k)*. Pentru varianţa inter-grupuri g.l.= k–1, iar pentru varianţa totală g.l.= (N – k) + (k – 1) = N – 1. Sumele pătratelor se împart la numărul corepunzător de grade de libertate pentru a se obţine mediile pătratice ca masuri ale varianţei pentru fiecare sursa de variaţie în parte.

Pentru a testa ipoteza nulă prin care se presupune că mediile celor *k* grupuri comparate nu se diferenţiază între ele Ho: $\mu 1 = \mu 2 = \ldots = \mu k$ se foloseşte testul **F** care este raportul dintre varianţa inter-grupuri şi varianţa intra-grup, $F = s^2_{int\ er} / s^2_{int\ ra}$. Dacă ipoteza nulă este adevărată, valoarea acestui raport este egală cu 1. În tabelele

distribuţiei testului F se indică valorile acestei statistici pentru diferite praguri de semnificaţie – $\alpha = 0,05$, $\alpha = 0,01$ – la intersecţia numărului de grade de libertate ale numărătorului raportului F [(k -1) în cazul a două grupuri] şi ale numitorului (N – k în cazul a două grupuri). Se respinge ipoteza nulă dacă valoarea calculată a testului F este mai mare decât valoarea indicată în tabel la nivelul de semnificaţie α acceptat (programele de prelucrare pe calculator indică direct pragul de semnificaţie corespunzător valorii obţinute a testului F).

Modelul analizei de varianţă se bazează pe mai multe presupuneri. Fiecare grup reprezintă un eşantion independent, extras aleator dintr-o populaţie normal distribuită. Variabila dependentă este distribuită normal. Varianţele trebuie să fie egale în grupurile de lucru. In cazul în care ipoteza normalităţii nu este îndeplinită, erorile care se introduc nu sunt importante dacă volumul eşantioanelor este suficient de mare, iar numărul grupurilor este relativ mic (Clocotici, 2007). Se cere însă ca distribuţia să fie simetrică (Fergusson, 1981). Omogenitatea varianţelor se poate verifica prin aplicarea unor teste diferite: Hartley, Cochran, Bartlett (Winer, 1962) sau a testului Levene folosit în unele programe de prelucrare statistică pe calculator (SPSS). În cazul neomogenităţii varianţelor se poate aplica o procedură de transformare a datelor pe variabila dependentă. Analiza de varianţă se foloseşte atunci când treptele variabilei independente sunt de tip nominal sau ordinal, iar variabila dependentă este măsurată pe o scală de interval sau de raport.

Dacă analiza de varianţă evidenţiază diferenţe semnificative la nivelul ansamblului de grupuri considerate, se pot face comparaţii între mediile diferitelor grupuri. Unele comparaţii pot fi avute în vedere încă din etapa planificării studiului, ele fiind legate de ipoteza de cercetare; acestea se numesc comparaţii *a priori*. Alte comparaţii pot fi sugerate de analiza datelor obţinute, vorbindu-se în acest caz de comparaţii *post hoc*.

Pentru selectarea testului *post hoc* adecvat se poate folosi schema din tabelul IV.

TABELUL IV

Comparaţii pentru selectarea testului post hoc (după Sava, 2004)

		Număr de subiecţi		
		egal	valori apropiate	valori clar diferite
Omogenitatea dispersiei	dispersii egale	Tukey	Gabriel	Hochberg
	dispersii inegale	Dunnett T3	Games-Howell	Games-Howell

Atunci când se fac comparaţii multiple între perechile de medii, creşte riscul apariţiei erorilor de tip I, altfel spus creşte probabilitatea respingerii eronate a ipotezei nule. Unele diferenţe pot atinge pragul de semnifcaţie din pură întâmplare. S-au dezvoltat mai multe metode pentru definirea intervalelor de încredere în vederea limitării riscului erorilor de tip I. Unele din aceste metode folosesc testul t-Student

pentru a testa semnificaţia diferenţelor dintre medii, controlând probabilitatea erorilor de tip I. Procedura propusă de Bonferroni împarte valoarea nivelului de semnificaţie considerat acceptabil la numărul total de comparaţii realizate. Se utilizează o valoare mai mică a pragului de semnificaţie pentru fiecare comparaţie, astfel încât, pe ansamblu, să se atingă pragul de semnificaţie dorit. Se testează un grup de contraste, selectat în prealabil. Procedura se poate aplica indiferent dacă grupurile sunt sau nu egale. Sidak a ajustat nivelul de semnificaţie pentru comparaţiile multiple între limite mai strânse decât în cazul procedurii propuse de Bonferroni. Alte proceduri (Newman-Keuls, Duncan, Tukey, Hochberg, Gabriel, Ryan) folosesc statistica q *(studentized range statistic),* definită ca raportul dintre amplitudine şi abaterea standard estimată. Diferenţa dintre mediile cu valori extreme este împărţită la rădăcina pătrată a varianţei erorii experimentale, q = (media cea mai mare – media cea mai mică) / $\sqrt{PM\ eroare / n}$. Procedura Newman-Keuls ordonează mediile tuturor grupurilor de la valoarea cea mai mică la cea mai mare. Se începe cu analiza diferenţelor dintre valorile extreme şi se întrerupe comparaţia după ce apare prima diferenţă nesemnificativă. Procedura foloseşte acelaşi nivel de semnificaţie α pentru toate perechile ordonate; în acest fel, pe ansamblul comparaţiilor, nivelul α este mult mai scăzut. Duncan a propus o procedură care modifică nivelul de semnificaţie în funcţie de distanţa dintre mediile comparate, ordonate în funcţie de valoarea lor. Metoda Tukey testează simultan toate diferenţele dintre perechile de medii pentru a determina dacă cel puţin una este diferită semnificativ de zero. Este o procedură care foloseşte pentru toate comparaţiile mediilor ordonate valoarea critică cea mai mare, corepunzătoare diferenţei dintre mediile cu valori extreme (mediile cele mai îndepărtate pe scala valorilor crescătoare). O procedură similară este utilizată de Hochberg care foloseşte drept valoare critică modulul statisticii q. Testul propus de Gabriel are o putere mai mare atunci când grupurile comparate nu au acelaşi număr de cazuri. Procedura propusă de Scheffé permite realizarea comparaţiilor între toate combinaţiile lineare posibile de medii şi nu numai între perechile de medii; ea foloseşte distribuţia de eşantionare a testului F. Se testează simultan toate diferenţele posibile pentru a se determina dacă cel puţin una dintre ele este diferită semnificativ de zero. Probabilitatea erorilor de I este cel mult egală cu α pentru toate comparaţiile posibile.

Pentru comparaţii ale mediilor luate două câte două se preferă metoda Tukey. Atunci când se testează un număr mic de contraste se preferă metoda Bonferroni, iar în cazul unui număr mare de contraste se recurge, de obicei, la metoda Scheffé.

Winer (1962) a comparat unele dintre procedurile propuse pentru reducerea probabilităţii erorilor de tip I în cazul comparaţiilor multiple. Procedura care pune în evidenţă numărul cel mai mic de diferenţe semnificative este cea a lui Scheffé, urmată în ordine descrescândă de procedurile Newman-Keuls şi Duncan. Toate procedurile au pus în evidenţă mai puţine diferenţe semnificative între perechile de medii, comparativ cu procedura care nu introduce nici o corecţie a pragului de semnificaţie în funcţie de numărul de comparaţii.

În unele situaţii, comparaţiile dintre diferite grupuri sunt planificate înainte de realizarea cercetării, plecând de la anumite presupuneri. Este vorba în acest caz de comparaţii *a priori* (contraste) care sunt o alternativă la modelul analizei de varianţă cu calcularea statisticii generale F. Comparaţiile *a priori* au o putere statistică mai mare decât cea a testului F; prin folosirea lor creşte probablitatea evidenţierii diferenţelor existente între grupurile comparate şi folosirea lor este recomandată ori de câte ori este posibil. Ele sunt utilizate şi pentru calcularea mărimii efectului.

Constrastele sunt proceduri statistice prin care se testează ipoteze specifice. Prin contrast se studiază relaţiile care există între mai multe medii.Varianţa intergrupuri este împărţită în diferite părţi în funcţie de ipotezele specifice formulate (Sava, 2004). Se numeşte contrast o combinaţie liniară de două sau mai multe medii având suma coeficienţilor egală cu zero.

Contrastele sunt clasificate în funcţie de criteriul standardizării sau de cel al ortogonalităţii (Sava, 2004). Standardizarea se referă la caracterul general *versus* specific al contrastelor. Poate să existe o schemă standard de comparaţii care va fi aplicată în mod uniform în diferite cercetări sau alegerea contrastelor se face în funcţie de ipotezele particulare, specifice care sunt urmărite în cursul cercetării. Caracterul ortogonal se referă la faptul că ipotezele formulate sunt independente si nu se influentează reciproc, ele se referă la surse de variaţie necorelate; în cazul acestui tip de contraste eroarea setului de comparaţii rămâne constantă, la un nivel specificat al lui alfa de 0,05 sau 0,01. Două contraste sunt ortogonale dacă suma produselor coeficienţilor corespunzători este egală cu zero.

În cazul contrastelor nestandardizate ortogonale numărul maxim de comparaţii este mai mic cu o unitate faţă de numărul de grupuri incluse în analiză. Atunci când un grup a fost separat de celelalte pentru a se realiza o comparaţie, acel grup nu va mai putea fi folosit în contrastele ulterioare.

Această restricţie nu mai apare atunci când se realizează contraste nestandardizate neortogonale: acelaşi grup poate fi inclus în comparaţii diferite. Comparaţiile nu mai sunt independente.

În cazul comparaţiilor multiple creşte riscul erorilor de tip I.

Analiza de varianţă cu măsurători repetate. Atunci când în cadrul aceluiaşi grup de subiecţi se aplică tratamente diferite, eroarea experimentală se reduce prin eliminarea erorii legate de diferenţele interindividuale. Creşte astfel probabilitatea de a se pune în evidenţă relaţia presupusă prin ipoteza de cercetare. Designul cu măsurători repetate are o putere statistică mai mare.

Evaluările repetate sunt corelate. Variaţia totală se împarte în două părţi aditive: variaţia inter-subiecţi, cu n-1 grade de libertate şi variaţia intra-subiecţi, cu N(k-1) grade de libertate. Variaţia observaţiilor asupra aceloraşi persoane va fi determinată de: efectul tratamentului aplicat, cu k-1 grade de libertate şi efectele surselor necontrolate de variaţie sau variaţia reziduală, cu (N-1)(k-1) grade de libertate.

Se foloseşte statistica F pentru testarea ipotezei nule privind egalitatea mediilor diferitelor tratamente, statistică care împarte varianţa corespunzătoare tratamentelor la varianţa reziduală. Spre deosebire de testul F pentru observaţii independente, ale cărui valori sunt puţin influenţate de abaterile moderate de la presupunerea omogenităţii varianţelor, valorile testului F pentru observaţii corelate pot fi mult distorsionate în cazul eterogenităţii varianţelor şi covarianţelor. S-a propus să se modifice numărului gradelor de libertate ale statisticii F în cazul neomogenităţii varianţelor: s-a recomandat ca valoarea calculată a lui F să se raporteze la valoarea din tabelul testului F pentru 1 şi N-1 grade de libertate şi nu la valoarea corepunzătoare gradelor de libertate din analiză de varianţă realizată.

Atunci când tratamentele aplicate asupra aceluiaşi grup de subiecţi pot fi ordonate pe o scală de intensitate, durată, doză, etc., este posibil să se analizeze relaţia dintre variaţia variabilei independente şi cea a variabilei criteriu (dependente). O problemă de acest fel apare frecvent în studiile de psihofarmacologie. De exemplu, este necesar să se ştie dacă efectul terapeutic se modifică în funcţie de creşterea dozei şi care este forma relaţiei dintre doză şi răspunsul terapeutic. Se aplică în acest caz o **analiză de tendinţă** prin care se examinează diferenţele dintre mediile pe variabila de răspuns terapeutic corespunzătoare diferitelor doze. Atunci când tratamentele reprezintă niveluri egal distanţate pe o scală şi atunci când numărul de cazuri este acelaşi pentru fiecare nivel, se poate testa existenţa diferitelor tipuri de tendinţe. Analiza tendinţei este o aplicaţie a analizei de varianţă şi a metodelor de comparaţie a diferitelor combinaţii ale mediilor. Se pot testa mai multe tipuri de relaţii: liniară (în cazul existenţei a două sau multe grupuri), curbilinie (sunt necesare cel puţin trei grupuri), cubică (cel puţin patru grupuri), quartică (cel puţin cinci grupuri). Varianţa asociată tratamentului (varianţa intergrupuri) se împarte în componente corepunzătoare tendinţei liniare, pătratice, cubice,etc., folosind în acest scop coeficienţii polinomiali corespunzători. Analiza tendinţei începe cu verificarea semnificaţiei tendinţei liniare şi continuă cu verificarea, dacă este cazul, a semnificaţiei tendinţei pătratice şi apoi a celei cubice. După fiecare verificare a unei tendinţe se calculează varianţa rămasă neexplicată de tipurile de tendinţă anterior testate. Pentru fiecare testare se folosesc coeficienţii ecuaţiei cu gradul corespunzător şi aceeaşi statistică F. Contrastele polinomiale reprezintă o categorie distinctă de contraste standardizate ortogonale.

Analiza de varianţă cu măsurători repetate poate să fie folosită şi pentru estimarea fidelităţii evaluărilor repetate ale unei caracteristici prin aplicarea aceluiaşi instrument. Fidelitatea este raportul dintre varianţa reală a scorurilor şi varianţa totală obţinută prin însumarea varianţei reale şi a varianţei erorilor de evaluare (Winer, 1962).

Analiza de varianţă factorială (cu două sau mai multe baze de clasificare). Atunci când studiul include mai multe variabile independente, fiecare din ele reprezentând o bază de clasificare a datelor, se vorbeşte de modele factoriale. Factorul include un număr de tratamente.Tratamentele care intră în structura unui factor

reprezintă treptele (nivelurile) factorului respectiv. Treptele pot fi variabile cantitative sau calitative. De obicei factorul este o variabilă calitativă, pe baza căreia eşantionul se împarte în câteva categorii. Dimensiunea unui experiment factorial este dată de numărul de factori şi de numărul de trepte ale fiecărui factor; de exemplu un experiment 2 × 3 include 2 factori, un factor având 2 trepte şi celălalt 3 trepte. Prin combinarea treptelor factorilor se definesc celulele care reprezintă fiecare o anumită condiţie experimentală.

În cazul modelelor factoriale analiza de varianţă permite nu numai examinarea efectelor fiecărei variabile independente – efecte principale –, ci şi a efectului interacţiunii lor. Efectul de interacţiune apare ca urmare a acţiunii combinate a variabilelor independente şi el nu poate fi prezis pe baza fiecărei variabile considerate separat (Winer, 1962). Se spune că există o interacţiune între factori dacă contribuţia lor comună, în cazul acţiunii lor simultane, nu este egală cu suma contribuţiilor separate ale fiecărui factor la explicarea variaţiei variabilei dependente. În cazul interacţiunii a doi factori diferenţa dintre mediile corepunzătoare treptelor unui factor nu are o valoare constantă pentru diferitele trepte ale celuilalt factor (Chow şi Liu, 1998). Interacţiunea poate fi cantitativă sau calitativă. În cazul interacţiunii cantitative mărimea efectului unui tratament nu este aceeaşi de-a lungul treptelor celuilalt factor, dar direcţia efectului rămâne aceeaşi pentru toate treptele celuilalt factor. Interacţiunea este calitativă atunci când direcţia efectelor tratamentului se schimbă pentru anumite trepte ale celuilalt factor.

Un factor poate să fie fix sau întâmplător. Atunci când studiul include toate treptele factorului respectiv sau atunci când alegerea lor este sistematică, nealeatoare, factorul este fix. Factorul este aleator atunci când alegerea treptelor lui este una întâmplătoare, arbitrară.

Varianţa totală a evaluărilor variabilei dependente se împarte în mai multe părţi: varianţa fiecărui factor, varianţa interacţiunii dintre factori şi varianţa erorii experimentale (varianţa intra-celulă). Împărţind valorile varianţei la numărul corepunzător de grade de libertate se obţin mediile pătratice. Acestea sunt folosite pentru a testa semnificaţia efectelor factorilor şi a interacţiunii lor. Testul F verifică în ce măsură fiecare dintre sursele de variaţie - factori, interacţiune- contribuie semnificativ la variaţia variabilei criteriu. Dacă varianţa corespunzătoare unui factor sau interacţiunii este mai mare decât varianţa erorii (reziduală), atunci se consideră că factorul respectiv – sau interacţiunea – are o contribuţie semnificativă la explicarea variaţiei variabilei dependente. Formulele testelor F pentru verificarea ipotezelor statistice se diferenţiază în funcţie de modelul experimental folosit. In cazul experimentelor cu doi factori există 3 modele diferite: *1.* ambii factori sunt fixi; *2.* un factor este fix şi altul este aleator; *3.* ambii factori sunt aleatori. Testul F care se foloseşte pentru testarea diferitelor ipoteze este raportul dintre media pătratică corespunzătoare tratamentului respectiv şi media pătratică corespunzătoare erorii. Alegerea termenului de eroare care intră în formula lui F este diferită în funcţie de modelul folosit.

În cazul interacţiunii dintre factori, prin ipoteza nulă se presupune nulitatea efectului. Plecând de la această supoziţie se pot calcula valorile expectate ale varianţelor pentru treptele fiecărui factor şi pentru fiecare celulă. Modul lor de calcul se diferenţiază în funcţie de natura factorilor (fixi sau aleatori). Dacă valoarea calculată a testului F este mai mare decât cea indicată în tabelul distribuţiei lui F pentru nivelul de semnificaţie acceptat, se respinge ipoteza nulă şi se afirmă existenţa unui efect semnificativ al interacţiunii. Într-un asemenea caz, interpretarea efectelor factorilor trebuie să ţină seama de prezenţa interacţiunii. Dacă interacţiunea dintre doi factori este semnificativă, aceasta devine primordială în interpretarea statistică şi practică a rezultatelor (Sava, 2004).

În cadrul prelucrării se analizează şi efectul simplu al fiecărui tratament. Se examinează diferenţele dintre mediile corepunzătoare diferitelor trepte ale unui factor, separat pentru fiecare treaptă a celuilalt factor. Se calculează suma pătratelor aferentă efectului simplu şi aceasta se împarte la numărul corespunzător de grade de libertate pentru a se obţine media pătratică şi apoi valoarea testului F. Se poate stabili astfel dacă treapta respectivă contribuie semnificativ la interacţiunea dintre cei doi factori. Analiza efectelor simple presupune realizarea unor comparaţii multiple, ceea ce înseamnă un risc crescut de apariţie a erorilor de tip I. Pentru a reduce acest risc se adoptă un prag de semnificaţie mai conservator, împărţind valoarea obişnuită, p=0,05, la numărul de trepte. Se pot face apoi comparaţii între perechile de medii, aplicând una dintre procedurile care urmăresc diminuarea riscului erorilor de tip I în cazul comparaţiilor multiple.

Considerarea unei variabile independente ca factor aleator permite o generalizare mai larga a rezultatelor. Modelul de analiză cu factori aleatori are o putere statistică mai scăzută (probabilitate relativ mai mică de a se evidenţia efectul existent) decât cel cu factori fixi.

Cercetarea poate să includă măsurători repetate pe unul dintre factori. Aşa se întâmplă în cercetările în care se urmăreşte stabilirea dozei optime prin administrarea unor doze diferite ale aceluiaşi medicament. Folosirea în astfel de cercetări a modelului cu măsurători repetate asupra aceluiaşi grup de subiecţi permite reducerea erorii experimentale prin eliminarea influenţei diferenţelor interindividuale. In acelaşi timp numărul subiecţilor care trebuie să fie selecţionaţi şi invetigaţi este mai mic pentru că fiecare subiect este propriul lui control.

Analiza de covarianţă. Există două metode principale pentru controlarea variaţiei determinate de erorile experimentale: directă sau experimentală şi indirectă sau statistică. (Winer, 1962). Cele două forme de control se pot aplica simultan într-o cercetare. Controlul direct se realizează prin metode ca: gruparea subiecţilor pe trepte sau blocuri omogene, creşterea uniformităţii condiţiilor în care se realizează experimentul, creşterea acurateţei măsurătorilor.

În practică apar situaţii în care efectul uneia sau a mai multor variabile nu poate fi controlat direct. În aceste cazuri se pot folosi metode statistice pentru controlul efectelor acestor variabile străine în vederea obţinerii unei evaluări corecte a efec-

tului tratamentului. Controlul statistic permite creşterea preciziei studiului, înlăturarea surselor potenţiale de distorsionare a rezultatelor. Analiza de covarianţă este o formă de control statistic al influenţelor unor variabile care pot să distorsioneze aprecierea efectului tratamentului. În cazul analizei de covarianţă, pe lângă variabila dependentă se evaluează şi alte variabile care ar putea să o influenţeze, aşa numitele covariabile sau covariaţi. Valorile variabilei dependente vor fi ajustate în funcţie de relaţia cu covariabilele. Influenţa variabilelor străine asupra variabilei dependente este înlăturată prin metoda regresiei liniare şi valorile reziduale sunt folosite pentru a se testa efectul tratamentului. Se analizează astfel diferenţele dintre mediile ajustate în funcţie de corelaţia cu covariabilele.

Introducerea covariabilelor contribuie, de cele mai multe ori, la creşterea puterii de decelare a efectului unei variabile independente asupra celei dependente prin reducerea varianţei erorii. Prin introducerea covariabilei o parte a varianţei erorii, anterior neexplicitată, devine explicabilă, controlabilă. Se elimină din calculul testului F acea parte a varianţei variabilei dependente care a apărut ca urmare a acţiunii unui factor care nu a fost luat în considerare iniţial (Sava, 2004).

Se pot introduce în analiză mai multe covariabile. Acestea pot fi folosite în designuri diferite, diferenţiindu-se astfel analiza de covarianţă: simplă, cu măsurători repetate, factorială, mixtă. La fel ca şi în analiza de varianţă se pot face comparaţii *a priori* sau *post-hoc* între grupuri.

Modelul analizei de covarianţă se bazează pe aceleaşi presupuneri ca şi analiza de varianţă. Apar şi cerinţe suplimentare referitoare la covariaţi. Instrumentele de măsură ale covariabilei trebuie să aibă o fidelitate ridicată. Erorile de măsurare apărute în cazul folosirii unor instrumente cu fidelitate scăzută pot să introducă erori importante în estimarea mediilor ajustate.Trebuie să existe o corelaţie liniară între fiecare covariabilă şi variabila dependentă; în caz contrar se ajunge la ajustări eronate. Nu trebuie să existe o interacţiune semnificativă între variabila/variabilele independente şi covariabilă; efectul covariabilei asupra variabilei dependente trebuie să fie similar pentru oricare treaptă a variabilei independente (omogenitatea pantei de regresie). Pentru testarea acestei condiţii se poate calcula un test F de interacţiune între variabila independentă şi covariabilă. Un rezultat semnificativ statistic indică nerespectarea condiţiei. Se mai poate folosi şi o analiză de regresie ierarhică în doi paşi (Sava, 2000).

Analiza de varianţă multivariată (multivariate analysis of variance, MANOVA). Atunci când există mai multe variabile dependente, analiza relaţiilor acestora cu mai multe variabile independente ar presupune realizarea mai multor analize de varianţă. Prin asemenea analize repetate creşte riscul apariţiei erorilor de tip I în testarea ipotezelor. Pentru a reduce acest risc este necesară o analiză globală a datelor; din aceleaşi considerente se recurge la analiza de varianţă simplă şi nu la comparaţii multiple ale perechilor de medii prin testul t atunci când există mai multe grupuri şi o singură variabilă dependentă.

O clasificare a metodelor de comparaţie a grupurilor, aşa cum a fost făcută de Clocotici (2007), este prezentată în tabelul V.

TABELUL V

Număr de factori		O variabila dependentă	Mai multe variabile depedendente
Un factor	Două grupuri	Test t	Analiză de varianţă multivariată – test T^2 Hotelling
	Două sau mai multe grupuri	Analiza de varianţă – test F	Analiză de varianţă multivariată – test F
Mai mulţi factori		Analiză de varianţă – analiză factorială	Analiză de varianţă mutivariată – analiză factorială

În cadrul analizei de varianţă multivariate se analizează în ce măsură grupurile diferă pe variabilele dependente. Se testează ipoteza omogenităţii globale la nivelul mai multor grupuri. Dacă se respinge această ipoteză, se identifică variabilele şi grupurile care nu sunt omogene prin aplicarea unor analize de varianţă simple (Clocotici, 2007).

Se compară vectori de medii, fiecare vector conţinând mediile diferitelor grupuri pe câte o variabilă dependentă. Ipoteza alternativă este aceea că există cel puţin o pereche de grupuri şi o variabilă pentru care mediile sunt diferite (Clocotici, 2007).

Prin analiza de varianţă multivariată se urmăreşte derivarea unor combinaţii liniare (cel puţin una) dintre variabilele dependente, combinaţii care surprind diferenţierea maximă a grupurilor. Se determină una sau mai multe dimensiuni de-a lungul cărora variabilitatea inter-grupuri este maximizată.

Ipotezele multivariate privind mediile unor grupuri diferite pot să fie testate prin intermediul testului T^2 al lui Hotteling, o generalizare multivariată a testului t - Student. În formula lui T^2, în locul mediilor din statistica bivariată apare vectorul mediilor multivariate, iar în locul varianţelor apare matricea de covarianţă.

Ipotezele multivariate care pot fi testate se pot referi la:

– echivalenţa unor vectori ai mediilor pe variabilé multiple (medii multivariate) în două eşantioane independente;

– echivalenţa vectorilor mediilor multivariate pentru observaţii pereche;

– echivalenţa vectorului mediilor multivariate al unui eşantion cu un vector populaţional presupus;

– echivalenţa mediilor a două funcţii discriminante multivariate (Overall şi Klett, 1972).

Dacă efectele unui medicament au fost evaluate pe o scală simptomatologică cu mai mulţi factori, scală care permite derivarea scorurilor individuale pe mai multe categorii de simptome, se poate testa ipoteza existenţei unor efecte diferenţiate ale medicamentului asupra diferitelor tipuri de simptome. Se testează în acest caz egalitatea elementelor din vectorul mediilor. Ipoteza nulă afirmă egalitatea mediilor

pentru toate elementele vectorului (pe toate simptomele evaluate). Statistica Tpoate fi folosită pentru a se testa semnificaţia diferenţelor dintre scorurile medii pe ansamblul factorilor simptomatologici.

Testul T^2 poate fi folosit şi pentru testarea tendinţei atunci când este vorba de măsurători repetate pe o singură variabilă. La nivel multivariat cerinţa similarităţii corelaţiilor dintre observaţii nu mai apare şi ca urmare testul T^2 poate fi aplicat într-o gamă mai mare de situaţii (Overall şi Klett, 1972). În acest scop se definesc comparaţiile corespunzătoare diferitelor tipuri de tendinţe – liniară, pătratică, cubică –, aplicând coeficienţii polinoamelor la valorile medii pe variabila dependentă evaluată. Se compară apoi tendinţele astfel definite prin statistica T^2 (Overall şi Klett, 1972).

Acelaşi test poate fi utilizat şi pentru testarea ipotezelor privind relaţia dintre mediile multivariate a două grupuri independente. De exemplu, două grupuri de bolnavi cu diagnostice diferite pot fi comparate în privinţa scorurilor lor pe o scală de evaluare clinică multidimensională.

Modele echivalente analizelor de varianţă cu un număr diferit de baze de clasificare (de variabile independente) pot fi dezvoltate şi la nivel multivariat. De exemplu, într-un studiu în care se aplică diferite tratamente unor grupuri de subiecţi, folosindu-se criterii multiple pentru evaluarea efectelor, se pot compara efectele tratamentelor prin echivalentul multivariat al analizei de varianţă cu o singură bază de clasificare. În cazul existenţei mai multor baze de clasificare, se pot testa ipoteze nule privind efectele factorilor şi a interacţiunii dintre ei asupra criteriilor multiple de evaluare a efectelor tratamentelor. Analiza multivariată poate fi continuată cu comparaţia unor grupuri diferite în concordanţă cu ipoteza de cercetare.

Condiţiile de aplicare ale analizei de varianţă multivariate au fost enumerate de Clocotici (2007):

– distribuţia normală; o variabilă dependentă trebuie să fie repartizată normal în interiorul grupurilor. Testul F este robust în raport cu lipsa normalităţii dacă abaterea se referă mai mult la asimetrie decât la valori aberante. Trebuie aplicate teste specifice pentru detectarea valorilor aberante. În cazul existenţei acestora, ele se elimină sau datele vor fi transformate înainte de a se aplica analiza multivariată;

– omogenitatea dispersiilor; o variabilă dependentă trebuie să aibă dispersii egale la diferite trepte ale factorilor. Suma pătratelor pentru eroarea reziduală se obţine prin adiţionarea sumelor pătratelor din interiorul grupurilor; dacă dispersia diferă de la un grup la altul, sumarea nu mai are loc între entităţi echivalente şi nu se ajunge la o estimare a dispersiei comune. Omogenitatea dispersiilor se poate verifica prin aplicarea unor teste specifice sau prin metode grafice;

– omogenitatea dispersiilor şi covarianţelor; deoarece există mai multe variabile dependente, este necesar ca şi covarianţele acestora să fie omogene la diferite trepte ale factorilor; există teste statistice prin care se poate verifica această presupunere.

Metode neparametrice pentru comparaţia grupurilor

Mai mulţi factori limitează posibilitatea de aplicare a metodelor parametrice de analiză a datelor.

Metodele parametrice se bazează pe presupunerea normalităţii distribuţiei variabilelelor în populaţia generală. Uneori nu avem informaţii privind forma distribuţiei, alterori această supoziţie nu se verifică (de exemplu în cazul ratei de incidenţă pentru boli rare). Atunci când eşantioanele sunt mari, supoziţia normalităţii distribuţiei poate fi justificată prin teoria limitei centrale (tendinţa către o aproximare asimptotică a normalităţii distribuţiei); dacă este vorba de eşantioane mici, abaterile de la normalitate pot să fie mai mari. În cercetările clinice se poate întâmpla ca variabilele studiate să nu poată fi măsurate pe scale de interval sau de raport. Existenţa unor date incomplete reprezintă o problemă atunci când există intenţia de se aplica metode parametrice de prelucrare.

Metodele neparametrice de prelucrare a datelor au o serie de avantaje. Ele se bazează pe mai puţine presupuneri privind caracteristicile populaţiei din care se extrage eşantionul şi ca urmare ele au o aplicabilitatea mai largă. Ele sunt mai robuste faţă de abaterile de la diferite cerinţe. Numărul mai mic de presupuneri pe care se bazează construcţia lor le asigură posibilităţi mai mari de generalizare a rezultatelor. Atunci când datele sunt calitative, de tip nominal sau ordinal, metodele neparametrice sunt singurele care se pot folosi. Calcularea statisticilor neparametrice este mai uşoară. Structura modelului care este folosit pentru testarea ipotezelor nu este specificată *a priori*, ci se determină pe baza datelor. Numărul şi natura parametrilor este flexibilă şi nu este fixată dinainte.

Principalul dezavantaj al folosirii testelor neparametrice se referă la puterea lor statistică mai mică în comparaţie cu cea a testelor parametrice; pentru a se putea deriva concluzii cu acelaşi nivel de încredere în urma aplicării lor, este necesar să se folosească eşantioane cu volum mai mare.

Prezentări detaliate ale metodelor neparametrice de analiză a datelor pot fi găsite în Siegel şi Castellan (1988), Hollander şi Wolfe (1999), Sprent şi Smeeton (2007).

În continuare sunt prezentate pe scurt câteva dintre testele neparametrice, aşa cum au fost ele analizate de Siegel şi Castelan (1988).

Raportarea unui grup la o valoare de referinţă.

În acest caz se testează ipoteza că eşantionul este extras dintr-o populaţie cu o distribuţie specificată.

Testul binomial permite stabilirea probabilităţii de apariţie întâmplătoare a frecvenţelor observate în categoriile existente. El se foloseşte atunci când este vorba de eşantioane de volum mic în cadrul cărora se realizează o evaluare dihotomică a rezultatelor.

Testul χ^2 (chi-patrat) permite analizarea gradului de suprapunere dintre frecvenţele observate şi cele expectate. Valoarea statisticii este distorsionată atunci când

frecvenţele expectate au valori mici; în asemenea situaţii se recomandă comasarea categoriilor sau renunţarea la folosirea acestui test.

Testul Kolmogorov-Smirnov analizează gradul de suprapunere dintre valorile observate şi cele expectate la nivelul distribuţiei frecvenţelor cumulate. El se bazează pe presupunerea continuităţii distribuţiei datelor. Este statistica cu puterea statistică cea mai mare dintre toate testele din această categorie.

Testul seriilor permite testarea ipotezei că eşantionul reprezintă o extragere întâmplătoare dintr-o populaţie. Procedura de verificare a acestei ipoteze se bazează pe analiza ordinii de succesiune a observaţiilor duale. Se determină numărul seriilor formate din date identice care apar la nivelul eşantionului. Dacă eşantionul este extras aleator, numărul seriilor trebuie să se încadreze între anumite valori. Un număr mic de serii sugerează existenţa unei tendinţe temporale care influenţează independenţa observaţiilor; un număr mare de serii pune problema unor schimbări frecvente care pot să fie determinate de fluctuaţii ciclice sistematice cu perioadă scurtă.

Comparaţia a două grupuri independente. Metodele permit comparaţia efectelor a două tratamente aplicate în două grupuri diferite. Se testează ipoteza că cele două eşantioane provin din aceeaşi populaţie.

Testul Fisher al probabilităţii exacte poate fi folosit pentru prelucrarea datelor cu valori discrete, dihotomice, măsurate pe scale nominale sau ordinale. Datele sunt analizate într-un tabel de contingenţă 2 × 2, determinându-se măsura în care cele două grupuri se diferenţiază în privinţa frecvenţelor observate.

Testul χ^2 permite analizarea diferenţelor dintre grupuri în privinţa proporţiei cazurilor în categoriile existente. El poate fi aplicat datelor măsurate atât pe scale nominale, cât şi pe cele ordinale.

Testul medianei analizează diferenţele dintre grupuri în privinţa proporţiilor cazurilor cu valori inferioare sau superioare medianelor. Datele supuse prelucrării trebuie să fie măsurate pe o scală ordinală.

Testul Kolmogorov-Smirnov. Testarea ipotezei nule se bazează pe comparaţia distribuţiilor frecvenţelor cumulate ale celor două grupuri. Se identifică diferenţa cea mai mare în valoare absolută dintre cele două distribuţii şi se testează semnificaţia ei. Dacă diferenţa este destul de mare, grupurile sunt diferite. Procedura folosită ţine seama de toate tipurile de diferenţe care pot apare între cele două distribuţii: la nivelul tendinţei centrale, dispersiei, oblicităţii (înclinaţiei), etc.

Testul seriilor Ward-Wolfowitz permite şi el testarea tuturor tipurilor de diferenţe dintre cele două grupuri. Distribuţia datelor măsurate pe o scală ordinală trebuie să fie continuă. Se combină datele din cele două grupuri şi scorurile se dispun în ordine crescătoare. Se determină numărul de serii formate din date ale aceluiaşi grup. Grupurile se diferenţiază dacă numărul de serii este foarte mic sau foarte mare. Atunci când medianele celor două grupuri sunt diferite, se vor înregistra serii mai lungi în grupul cu o valoare mai mare a medianei. Sunt de aşteptat serii mai lungi la ambele capete ale distribuţiei în grupul în care dispersia valorilor este mai mare.

Numărul de serii va fi mai mic atunci când grupurile diferă în privinţa oblicităţii (înclinaţiei) sau boltirii (aplatizării).

Testul Moses al reacţiilor extreme este o statistică adecvată atunci când ne putem aştepta la apariţia unor moduri de răspuns extreme într-o anumită situaţie. Atunci când factorul experimental poate să determine comportamente polare – foarte puternice sau foarte slabe –, în comparaţie cu răspunsul mediu al unui grup de control, testele care compară tendinţele centrale ale celor două grupuri maschează diferenţele, în loc să le pună în evidenţă. Pentru ca testul să poată fi aplicat este necesar ca datele să fie măsurate cel puţin pe o scală ordinală. Atunci când scorurile înregistrate în cele două grupuri sunt combinate şi dispuse în ordinea crescătoare a valorilor lor, cazurile din cele două grupuri ar trebui să se distribuie aleator dacă ipoteza nulă este adevărată. Dacă ipoteza nulă este falsă, atunci valorile grupului experimental ar putea să se dispună preponderent la una sau la ambele extreme ale distribuţiei comune. În mod corepunzător, valorile grupului de control se vor aglomera într-o anumită zonă a registrului comun de valori şi întinderea registrului lor de variaţie va fi mică. Testul analizează întinderea registrului de valori în grupul de control şi evaluează probabilitatea obţinerii valorii respective.

Testul randomizării este o statistică cu putere statistică mare care poate fi folosită pentru comparaţia a două grupuri de volum mic. Este necesar ca datele să fie măsurate pe o scală de interval, la fel ca şi în cazul testelor parametrice, dar presupunerile privind normalitatea distribuţiei sau egalitatea varianţelor nu se mai regăsesc la nivelul acestui test. Se pleacă de la presupunerea că cele două grupuri reprezintă eşantioane extrase aleator din aceeaşi populaţie. Atunci când ipoteza nulă este adevărată, ansamblul tuturor scorurilor ar trebui să se distribuie aleator în cele două grupuri. Dacă valoarea diferenţei dintre scorurilor grupurilor, calculată în cazul dat, se situează în zona de respingere a ipotezei nule, atunci se acceptă ipoteza alternativă a existenţei unor diferenţe semnificative între grupuri.

Siegel (1956) a enumerat testele neparametrice cele mai sensibile pentru analiza diferenţelor dintre valorile centrale ale celor două grupuri: testul Mann Whitney, Kolmogorov-Smirnov şi testul randomizării, ordinea indicând puterea lor crescătoare. Atunci când se urmăreşte comparaţia grupurilor sub aspectul tuturor tipurilor de diferenţe dintre distribuţiile lor – în privinţa tendinţei centrale, variabilităţii, oblicităţii (înclinaţiei), boltirii (aplatizării) – se poate alege între testele chi-pătrat, Ward-Wolfowitz, Kolmogorov-Smirnov, ultimul având şi puterea ce mai mare.

Comparaţia a două eşantioane corelate. Prin folosirea unor grupuri egalizate se pot controla diferenţele dintre grupuri şi pe alte variabile decât cea supusă analizei; în acest mod efectul tratamentului poate fi pus mai bine în evidenţă.

Testul McNemar pentru semnificaţia schimbărilor se poate aplica datelor măsurate pe o scală nominală sau ordinală. Statistica este utilă pentru comparaţia rezultatelor obţinute prin evaluări repetate pe acelaşi eşantion. Într-un tabel de contingenţă se dispun frecvenţele cazurilor care îşi menţin *versus* îşi modifică modul de răspuns la două evaluări succesive. Se compară proporţiile observate cu cele expectate atunci când ipoteza nulă este adevărată.

Testul semnului se poate folosi atunci când este posibilă stabilirea semnului diferenţelor dintre scorurile perechi. Se face suma diferenţelor cu acelaşi semn. Dacă grupurile au distribuţii similare, se va înregistra un număr aproximativ egal de diferenţe cu semnul minus şi cu semnul plus.

Testul Wilcoxon ţine seama nu numai de semnul diferenţelor, ci şi de mărimea diferenţelor dintre scorurile perechi. Pentru ca testul să poată fi aplicat este necesar ca între evaluările perechi să se poată stabili o relaţie de tipul mai mare sau mai mic şi, de asemenea, să se poată ordona diferenţele dintre scorurile pereche în funcţie de mărimea lor. Testul presupune însumarea rangurilor diferenţelor cu un anumit semn şi determinarea probabilităţii de obţinere a sumei respective. Este statistica cea mai folosită pentru comparaţia a două grupuri egalizate, puterea ei statistica fiind mai mare decât cea a testului semnului.

Testul Walsh presupune existenţa unor date măsurate cel puţin pe o scală de interval, distribuţia datelor în populaţie fiind simetrica. Pentru o astfel de distribuţie media şi mediana au valori egale. Se calculează diferenţele dintre scorurile pereche şi se dispun diferenţele în ordinea mărimii lor, ţinând cont în ordonare şi de semnul lor. Pentru testarea ipotezei egalităţii medianelor se ţine cont de valoarea fiecărei diferenţe şi de numărul de cazuri.

Testul randomizării presupune existenţa unor date cantitative, măsurate pe o scală de interval. El permite determinarea probabilităţii exacte de a se obţine rezultatele observate atunci când ipoteza nulă este adevărată. In cazul grupurilor corelate avem de a face cu observaţii pereche. Repartizarea fiecăruia dintre dintre membrii unei perechi în una dintre cele două condiţii – experimentală şi de control- este aleatoare. Există astfel o probabilitate egală de a obţine diferenţe pozitive sau negative între scorurile subiecţilor pereche. Dacă ipoteza nulă este adevărată, atunci cele mai multe diferenţe vor fi nule sau aproape nule. În schimb, atunci când cele două condiţii se diferenţiază clar, suma diferenţelor dintre scorurile pereche va fi mare. Dacă suma diferenţelor, calculată într-un caz concret, este suficient de mare pentru a se încadra în zona de respingere a ipotezei nule, atunci se optează pentru ipoteza alternativă, cea a diferenţierii. Testul, aplicabil unor eşantioane de volum mic, are o putere statistică mare, apropiată de cea a testelor parametrice.

Alegerea între diferite teste pentru comparaţia a două grupuri egalizate se face în funcţie de caracteristicile datelor. Pentru date măsurate pe o scală nominală se poate folosi testul McNemar. Pentru date măsurate pe o scală ordinală se poate folosi testul semnului sau testul Wilcoxon. Dacă variabila are o distribuţie continuă şi simetrică se poate aplica testul Walsh. Testul randomizării este adecvat pentru date măsurate pe o scală de interval.

Comparaţia mai multor grupuri. Se testează în acest caz ipoteza că grupurile provin din aceeaşi populaţie. Se calculează pentru început diferenţele dintre toate grupurile considerate în ansamblu şi, în cazul unui rezultat semnificativ, se poate proceda la comparaţia diferitelor perechi de grupuri.

Testele neparametrice pentru grupuri corelate reprezintă corespondentul analizei de varianţă cu două baze de clasificare din statistica parametrică, iar testele neparametrice pentru eşantioane necorelate sunt echivalentul analizei de varianţă cu o singură bază de clasificare din statistica parametrică.

Teste neparametrice pentru comparaţia a n-grupuri independente.

Testul ^{2} poate fi aplicat atunci când datele sunt măsurate pe scale nominale sau ordinale. Se dispun într-un tabel frecvenţele corepunzătoare fiecărui grup pe categoriile definite şi se calculează diferenţele dintre valorile observate şi cele expectate.

Testul medianei poate fi utilizat pentru date măsurate pe o scală ordinală. Se determină valoarea medianei pentru datele tuturor grupurilor considerate în ansamblu. Fiecare scor este codat cu + sau -, după cum valoarea lui este superioară sau inferioară medianei. Se defineşte un tabel $n \times 2$ în care se înscriu frecvenţele plusurilor şi minusurilor din fiecare grup. Se calculează o statistică chi-pătrat pentru a verifica dacă grupurile se diferenţiază în privinţa frecvenţelor întabelate.

Analiza de varianţă Kruskal-Wallis foloseşte rangurile unor evaluări cu o distribuţie continuă, definite pe o scală ordinală. Scorurile din toate cele *n* grupuri sunt combinate şi ordonate, atribuindu-i-se fiecăruia rangul corepunzător. Se calculează suma rangurilor pentru fiecare grup. Statistica **H** determină în ce măsură diferenţele dintre suma rangurilor în diferite grupuri sunt prea de mari pentru a se mai putea afirma că grupurile provin din aceeaşi populaţie. Pentru date măsurate pe o scală ordinală testul Kruskal-Wallis este cel mai des folosit pentru că are o sensibilitate ridicată.

Teste pentru comparaţia a n grupuri corelate. În acest caz grupurile sunt egalizate pe una sau mai multe variabile care pot să influenţeze rezultatele.

Testul Q Cochran este o extensie a testului McNemar pentru două eşantioane. Este potrivit pentru date măsurate pe o scală nominală sau ordinală. Statistica **Q** verifică existenţa unor diferenţe semnificative între frecvenţele observate în cele *n* grupuri. De exemplu, se poate verifica existenţa unor diferenţe între frecvenţa rezultatelor normale şi anormale înregistrate prin aplicarea aceluiaşi test, în diferite momente, pe acelaşi grup de subiecţi. Una dintre bazele de clasificare este reprezentată de momentul determinării şi cealaltă este reprezentată de tipul de rezultat (+ sau -). Se poate defini în acest caz un tabel cu două intrări, o intrare fiind tipul de rezultat şi cealaltă determinările succesive. Se testează ipoteza nulă că proporţiile răspunsurilor de un anumit tip sunt aceleaşi la diferitele determinări, excluzând diferenţele întâmplătoare.

Analiza de varianţă bazată pe ranguri (analiza Friedman) se poate aplica atunci când datele sunt măsurate pe o scală ordinală. Pentru controlul unor variabile externe care ar putea să influenţeze rezultatele se poate recurge la definirea unor blocuri de subiecţi, fiecare bloc fiind format dintr-un număr egal de subiecţi. Blocurile de subiecţi sunt repartizate aleator într-una din cele *n* condiţii experimentale. Subiecţii din blocuri diferite sunt egalizaţi între ei pe variabilele importante care ar

putea să influenţeze rezultatele. Datele unui astfel de experiment se dispun într-un tabel cu *k* – linii, reprezentând blocurile de subiecţi şi *n* – coloane, reprezentând diferitele situaţii experimentale. Valorile introduse în tabel sunt ranguri, determinate separat pentru fiecare linie sau bloc de subiecţi; valorile pot varia între *1* şi *n*. Dacă ipoteza nulă a similarităţii celor *n* grupurii este adevărată, atunci suma rangurilor ar trebui să varieze independent de situaţia experimentală şi să ia valori similare în diferitele grupuri. Testul determină semnificaţia diferenţelor dintre sumele rangurilor în diferitele grupuri.

ASOCIEREA DATELOR

Variabilele sunt asociate atunci când valorile lor variază împreună sau covariază.

Evidenţierea asocierii dintre variabile este importantă din punct de vedere practic. În cazul existenţei unei asocieri destul de puternice între două sau mai multe variabile se poate renunţa la evaluarea unora, reducându-se astfel costurile cercetării. Cunoaşterea asocierii permite predicţia unei variabile pe baza celor cu care ea covariază.

Asocierea poate sugera existenţa unei posibile relaţii cauzale, dar pe baza ei nu se poate infera o relaţie cauzală; ea este numai o precondiţie pentru cauzalitate. Observarea empirică unei covarianţe este o condiţie necesară, dar nu suficientă pentru cauzalitate. O corelaţie înseamnă o structură cauzală nerezolvată, pentru că nu putem şti care dintre variabile este cauza şi care este efectul sau dacă ambele sunt efectele comune ale unei a treia variabile care nu a fost măsurată (Shipley, 2000). Există şi posibilitatea ca asocierea variabilelor să fie urmarea coincidenţei, a prezenţei lor în acelaşi timp, fără să existe o relaţie directă între ele. Interpretarea asocierii dintre două variabile trebuie să ţină seama şi de posibila intervenţie a unei alte variabile, cu rol de moderator sau de mediator al relaţiei dintre ele (Brewer, 2000).

Hill (1965) a subliniat aspectele care ar trebui avute în vedere atunci când se pune problema distincţiei între asocieri cauzale şi necauzale în cercetarea epidemiologică: *evidenţa experimentală, intensitatea, consistenţa, specificitatea, relaţia temporală, gradientul biologic, plauzibilitatea, coerenţa, analogia. Evidenţa experimentală* poate fi relevantă ea poate contribui la probarea relaţiei cauzale. Contează modul în care s-au obţinut datele, în care s-a evidenţiat asocierea, precum şi gradul de asociere, cu luarea în considerare a semnificaţiei statistice. O *asociere mai intensă* pledează pentru existenţa unei posibile relaţii cauzale. *Consistenţa* se referă la faptul că fenomenul a fost observat în multe locuri, de mai multe ori, de mai mulţi observatori diferiţi, în situaţii diferite. *Specificitatea* are în vedere faptul că efectul a apărut numai în anumite cazuri sau situaţii specifice, atunci când nu a existat o altă asociere între condiţii şi rezultat, astfel încât o singură cauză presupusă poate fi legată de un singur efect. *Relaţia temporală* poate da informaţii referitoare la direcţia

dientul biologic sau relaţia doză-răspuns se referă la relaţia directă dintre intensitatea acţiunii variabilei şi mărimea efectului. *Plauzibilitatea* desemnează credibilitatea ştiinţifică a relaţiei, concordanţa ei cu cunoştinţele actuale disponibile; cerinţa nu este nici necesară, nici suficientă. *Coerenţa* subliniază ideea că relaţia cauzală presupusă nu trebuie să intre în conflict cu ceea ce se ştie în privinţa istoriei naturale şi substratului biologic al bolii. *Analogia* semnifică o judecată bazată pe similaritate în privinţa fenomenelor, a cauzelor şi a bolilor; existenţa unor relaţii cauzale analoage poate fi un argument pentru afirmarea prezenţei unei astfel de relaţii şi în noua situaţie.

Pentru măsurarea asocierii dintre variabile se foloseşte frecvent corelaţia statistică. Corelaţia indică cât de strâns sunt relaţionate variabilele şi care este direcţia acestei asocieri. Coeficienţii de corelaţie sunt de obicei măsuri standardizate ale covarianţei. Standardizarea elimină problema exprimării datelor pe scale diferite şi permite comparaţia coeficienţilor derivaţi.

Corelaţia se poate exprima pe scale direcţionale, valorile coeficienţilor variind în acest caz între -1 şi +1. Valorile negative indică o relaţie de inversă proporţionalitate între valorile variabilelor, iar cele pozitive semnifică relaţia de proporţionalitate directă.dintre valorile variabilelor. Valoarea nulă indică lipsa de asociere. Astfel de măsuri se aplică variabilelor ordinale, celor exprimate pe scale de interval sau de raport. Atunci când corelaţia se exprimă pe scale nedirecţionale valorile coeficienţilor variază între 0 şi 1. În asemenea cazuri se poate afirma numai prezenţa unei relaţii între variabile (valori pozitive) sau absenţa ei (valoare zero). Aceste măsuri se aplică în cazul variabilelor nominale.

Corelaţia pune în evidenţă numai existenţa unei asocieri, dar nu oferă informaţii privind natura ei.

Relaţiile dintre variabile, la fel ca şi metodele de studiere a lor, pot fi clasificate în funcţie de mai multe criterii: numărul de variabile şi natura acestora, direcţia relaţiei şi tipul ei. In cazul a două variabile se aplică metodele corelaţiei bivariate, iar atunci când este vorba de trei sau mai multe variabile se aplică metode de corelaţie şi de regresie multiplă. Pentru studierea relaţiilor dintre variabilele cantitative (măsurate pe scale de interval şi de raport) se folosesc metode parametrice, iar pentru variabilele calitative (măsurate de scale nominale sau ordinale) se aplică metode neparametice. În funcţie de expresia analitică a legăturii statistice care se stabileşte, relaţia poate fi liniară, când se exprimă prin ecuaţia liniei drepte, şi curbilinie când se exprimă prin ecuaţia unei curbe (hiperbolă, parabolă, funcţie exponenţială etc.); corepunzător acestor tipuri de relaţii există metode statistice specifice de estimare a diferitelor tipuri de relaţii.

Asocierea dintre datele categoriale nominale

Indicatorul contingenţei pătratice chi-pătrat (χ^2) este destul de des folosit pentru analiza relaţiilor de asociere dintre două variabile categoriale. Registrul de variaţie al valorilor lui nu se limitează la intervalul 0-1; de aceea acest indicator este

mai greu de folosit pentru comparaţii directe. Pentru a facilita realizarea unor astfel de comparaţii s-au derivat alte măsuri ale gradului de asociere bazate pe statistica χ^2: indicatorul contingenţei pătratice medii (Φ^2), coeficientul contingenţei pătratice medii (coeficientul C), coeficientul Ciuprov şi coeficientul Cramer (Clocotici, 2007).

Indicatorul phi (Φ^2) se obţine prin raportarea indicatorului χ^2 la numărul total de cazuri. Valoarea lui este influenţată de valoarea totalurilor marginale ale tabelului de contingenţă. El dă rezultate diferite atunci când se modifică modul de grupare în clase. Este frecvent folosit pentru măsurarea asocierii dintre itemii unei scale.

Coeficientul contingenţei pătratice medii (coeficientul C) reprezintă rădăcina pătrată a raportului [χ^2 / (χ^2+ n)], unde *n* este numarul total de cazuri. Valoarea maximă a coeficientului depinde de numărul de categorii, ceea ce face imposibilă comparaţia coeficienţilor de contingenţă derivaţi pe baza unor tabele de dimensiuni diferite. Coeficientul nu este egal cu unitatea atunci când corelaţia este perfectă. Valorile lui nu sunt direct comparabile cu cele ale altor coeficienţi de corelaţie. Se recomandă folosirea lui în cazul tabelelor de contingenţă cu un număr mai mare de linii şi de coloane.

Pentru a testa semnificaţia acestor indicatori se poate folosi distribuţia statisticii χ^2, gradele de libertate fiind (număr de linii-1)(număr de coloane-1) ale tabelului de contingenţă. În cazul respingerii ipotezei nule se va putea afirma existenţa unei asocieri semnificative, fără a se putea aprecia gradul de asociere.

Asocierea dintre datele categoriale ordinale

Scalele ordinale permit ordonarea valorilor. Coeficienţii de corelaţie care se calculează în astfel de cazuri sunt direcţionali, cu valori variind de la -1 la +1. Pentru analiza asocierii dintre variabilele ordinale se folosesc frecvent coeficienţii de corelaţie a rangurilor.

Coeficientul de corelaţie a rangurilor Spearman (coeficientul rho) foloseşte pătratul diferenţelor dintre ranguri ca măsură a neconcordanţei dintre cele două serii de valori. Nu este recomandată folosirea acestui coeficient atunci când scalele ordinale au puţine categorii (5-7). Valoarea coeficientului este influenţată de existenţa rangurilor egale; în astfel de situaţii se recomandă folosirea altor statistici. El se poate aplica şi pentru analiza asocierii variabilelor cantitative atunci când acestea nu au o distribuţie normală. Testul are o putere apropiată de cea a statisticii Pearson care se foloseşte pentru variabile măsurate pe scale de interval sau de raport.

Coeficientul de corelaţie a rangurilor Kendall (coeficientul tau) măsoară gradul de asociere dintre cele două serii de ranguri. El a fost folosit pentru aprecierea gradului de asociere dintre scorurile atribuite de doi evaluatori aceloraşi subiecţi. Valorile coeficienţilor rho şi tau nu sunt egale atunci când sunt calculate pentru aceleaşi date, dar puterea lor este comparabilă;

Coeficientul de concordanţă Kendall (coeficientul W) exprimă corelaţia dintre câteva serii de ranguri. Este o statistică utilă pentru evaluarea fidelităţii interevaluatori şi pentru gruparea variabilelor. El compară concordanţa actual observată a rangurilor cu concordanţa maximă posibilă a rangurilor evaluărilor. O valoare mare indică faptul că evaluatorii au aplicat aceleaşi standarde în atribuirea de ranguri. Atunci când valoarea coeficientului este semnificativă, rangurile „reale" ale fenomenelor evaluate sunt aproximate de suma rangurilor atribuite de evaluatori diferiţi.

Coeficientul γ (Clocotici, 2007) se bazează tot pe atribuirea de ranguri valorilor celor două variabile. Se testează măsura în care cunoaşterea ordinii a două ranguri pe variabila independentă poate prezice ordinea rangurilor pe variabila dependentă. Se calculează numărul de potriviri şi numărul de inversiuni. Egalităţile se exclud din analiză. Dacă numărul de potriviri este semnificativ mai mare, se trage concluzia că variabilele sunt asociate (Clocotici, 2007).

Coeficientul Kendal de corelaţie parţială a rangurilor, uneori este posibil ca o corelaţie dintre două variabile să fie determinată de asocierea fiecăreia dintre ele cu o a treia. Prin coeficientul de corelaţie parţială se elimină influenţa celei de a treia variabile asupra corelaţiei dintre celelalte două. Menţinând constant efectul celei de a treia variabile asupra relaţiei dintre celelelate două, este posibilă determinarea corectă a mărimii acestei relaţii.

Asocierea dintre datele cantitative

Pentru analiza asocierii variabilelor măsurate pe scale de interval sau de raport se folosesec metode parametrice de corelaţie.

Relaţia dintre două variabile cantitative poate fi examinată prin reprezentarea grafică a asocierii lor. Se recurge la un grafic cu două axe, fiecare dintre ele corespunzând uneia dintre variabile. De obicei, pe abscisă este reprezentată variabila considerată a fi independentă, iar pe ordonată variabilă dependentă. Fiecare individ poate fi reprezentat printr-un punct în planul definit de cele două axe; coordonatele acestui punct sunt scorurile individului pe cele două variabile. Se obţine astfel o diagramă de împrăştiere sub forma unui «nor de puncte» (*scatter plot*). Prin analiza ei se pot obţine informaţii privind forma relaţiei dintre variabile, direcţia şi intensitatea ei.

Atunci când relaţia este liniară norul de puncte se distribuie pe o singură direcţie care poate fi aproximată printr-o dreaptă (ca în fig. 7). Dacă relaţia este neliniară norul de puncte are forma unei curbe.

Este important să se analizeze uniformitatea distribuţiei punctelor pe întregul registru de variaţie al valorilor celor două variabile. Atunci când forma distribuţiei punctelor este asemănătoare de-a lungul întregului registru de variaţie, se vorbeşte de homoscedasticitate. Neomogenitatea distribuţiei punctelor în cadrul registrului de variaţie a valorilor este denumită heteroscedasticitate.

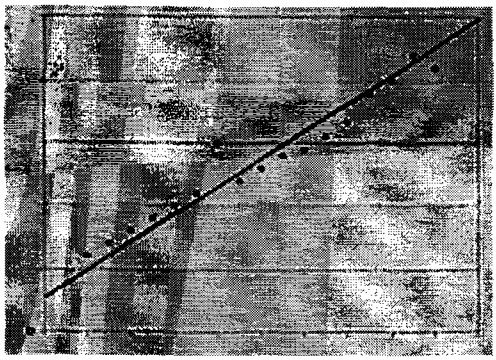


Fig. 7 – Diagrama de împrăştiere sub forma unui nor de puncte în cazul unei relaţii liniare.

În cazul unei relaţii liniare se poate aprecia direcţia relaţiei. Dacă norul de puncte se distribuie pe o direcţie ascendentă dinspre stânga jos spre dreapta sus, atunci există o relaţie de directă proporţionalitate între variaţia valorilor celor două variabile şi coeficientul de corelaţie are valori pozitive. Dacă norul de puncte se distribuie pe o direcţie descendentă dinspre stânga sus spre dreapta jos, atunci variaţia valorilor unei variabile este invers proporţională cu variaţia celeilalte şi coeficientul de corelaţie are valori negative. Atunci când punctele se împrăştie în întregul plan, dispersându-se în toate direcţiile, corelaţia este foarte mică sau absentă. Cu cât punctele sunt mai dispersate, cu atât corelaţia dintre variabile este mai slabă.

Atunci când punctele tind să se grupeze pe direcţia unei drepte există o asociere clară între variabile. În cazul unei corelaţii perfecte toate punctele se distribuie pe o dreaptă.

Metodele parametrice de corelaţie se pot aplica atunci când: variabilele sunt normal distribuite, relaţia dintre ele este liniară, iar distribuţiei norului de puncte este omogenă pe întregul registru de variaţie al valorilor (homoscedasticitate).

Coeficientul de corelaţie al produsului momentelor Bravais-Pearson este statistica cea mai des folosită pentru măsurarea asocierii dintre variabilele cantitative. Calcularea lui se bazează pe raportarea produsului momentelor de ordinul întâi, adică a abaterile de la medie ridicate la puterea întâi, la produsul dintre abaterile standard ale celor două variabile şi numărul de cazuri.

Pentru a se putea afirma existenţa unei relaţii între două sau mai multe variabile este necesar ca valoarea coeficientului de corelaţie să fie suficient de mare, încât probabilitatea ca ea să apară din pură întâmplare să fie mică, inferioară pragului de semnificaţie acceptat.

Semnificaţia coeficientului de corelaţie se testează folosind testul t Student. Ipoteza care se testează este cea a absenţei corelaţiei dintre variabile.

Valoarea critică a coeficientului de corelaţie depinde de numărul de cazuri. Pe eşantioane mai mici sunt necesare valori mai mari ale coeficientului de corelaţie pentru a se atinge pragul semnificaţiei statistice. Pe eşantioane mari se poate ajunge

la valori ridicate ale coeficientului de corelaţie în cazul asocierii variabilelor (Kaplan şi Grant, 2000).

Existenţa unor valori extreme ale variabilelor reduce valoarea coeficientului de corelaţie, mai ales atunci când eşantioanele sunt de volum mic. Pentru a se evidenţia influenţa acestor valori extreme asupra valorii coeficientului, se poate recalcula coeficientul după excluderea valorilor extreme (Sava, 2004). Pe eşantioane de volum mare distorsiunile introduse de valorile extreme sunt neimportante.

Prezenţa heteroscedastităţii trebuie verificată prin reprezentarea grafică a datelor; în cazul existenţei ei, valorile coeficientului de corelaţie pot fi serios distorsionate. Şi îndepărtarea de la modelul liniriarităţii relaţiei dintre variabile distorsionează valoarea coeficientului de corelaţie; ea poate fi uşor observată prin inspectarea diagramei de împrăştiere. Examinarea acesteia este utilă ori de câte ori se poate presupune existenţa unei relaţii curbilinii.

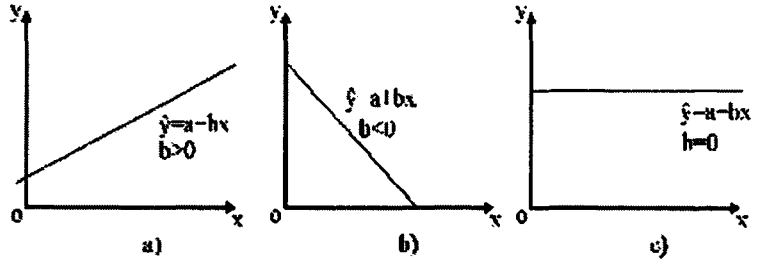
În cazul în care distribuţiile celor două variabile au forme diferite pot să apară distorsionări ale coeficientului de corelaţie, nefiind exclusă apariţia de valori supraunitare (Fergusson, 1981).

Pătratul coeficientului de corelaţie sau coeficientul de determinare evaluează variaţia comună a celor două variabile, sau procentul din dispersia unei variabile care se asociază cu variaţia celeilalte variabile. El exprimă comunalitatea celor două variabile. Dacă există suficiente argumente pentru a se considera că există o relaţie de cauzalitate între variabile, atunci pătratul coeficientului de corelaţie reprezintă procentul din varianţa variabilei dependente care este explicat de influenţa variabilei independente. Sava (2004) considera că un coeficient de determinare de 0,01 indică o asociere scăzută, o valoare de 0,06 indică o asociere cu intensitate medie, iar o valoare de 0,14 semnifică o asociere puternică între variabile.

Metoda matematică prin care se exprimă modul în care se asociază schimbările unei variabile cu schimbările celeilalte variabile este „metoda celor mai mici pătrate". În figura 8 este prezentată asocierea dintre cele două variabile este reprezentată printr-o linie dreaptă trasată printre punctele diagramei de împrăştiere. Este linia „celei mai bune potriviri", ea aproximează cel mai bine tendinţa punctelor dintr-o diagramă de împrăştiere; este linia pentru care suma pătratelor distanţelor dintre puncte şi dreaptă este minimă. Pentru oricare altă dreaptă suma pătratelor distanţelor este mai mare (Clocotici, 2007). Această linie se numeşte dreapta de regresie.

În ecuaţia dreptei de regresie $Y = bX + a$, b este coeficientul de regresie sau înclinaţia (panta) ei, reprezentând cantitatea cu care se modifică Y atunci când X creşte cu o unitate, iar a este o constantă (distanţa de la origină la punctul în care dreapta de regresie intersectează axa OY). Inclinaţia dreptei de regresie depinde de corelaţia dintre variabile, ea fiind egală cu produsul dintre coeficientul de corelaţie şi raportul abaterilor standard.

Dreapta are o direcţie ascendentă, de la stânga spre dreapta, în cazul corelaţiei pozitive (figura a) şi o direcţie descendentă, de la stânga spre dreapta atunci când corelaţia este negativă (figura b). În cazul corelaţiei zero (independenţa variabilelor), linia este paralelă cu axa orizontală (figura c).



Ecuaţia de regresie permite estimarea valorilor unei variabile pe baza cunoaşterii valorilor celeilalte. Cu cât este mai mare valoarea absolută a corelaţiei, cu atât predicţia este mai bună. Pentru o anumită valoare a variabilei X, valoarea prezisă pe variabila Y reprezintă ordonata pe dreapta de regresie corespunzătoare valorii pe abscisă a variabilei X. Predicţia presupune determinarea valorilor lui *a* şi *b* din ecuaţia dreptei de regresie. Acurateţea predicţiei va depinde de cât de bine se potriveşte dreapta de regresie cu datele reale. Diferenţa dintre valoarea prezisă şi valoarea estimată reprezintă eroare de estimare. Ea este exprimată prin eroarea standard de estimare, definită ca abaterea standard a erorilor de estimare (reziduali). Atunci când corelaţia este perfectă, eroarea de estimare este nulă şi predicţia perfectă este posibilă. Pentru o anumită valoare a pragului de semnificaţie se pot defini intervale de încredere pentru valoarea estimată. Estimarea este o valoare medie care se poate aştepta pe eşantioane repetate, mediile valorilor Y corespunzătoare valorii lui X vor fi date de dreapta de regresie (Clocotici, 2007).

Prin metoda celor mai mici pătrate se pot defini două linii de regresie, pe baza fiecăreia putând să fie prezise valorile uneia dintre variabile plecând de la cunoaşterea valorilor celeilalte. Când corelaţia este perfectă aceste două linii de regresie coincid. Unghiul dintre cele două linii de regresie creşte pe măsura scăderii corelaţiei, el ajungând la 90 de grade în cazul corelaţiei zero.

Coeficientul de corelaţie parţială este coeficientul de asociere dintre variabila dependentă şi o variabilă independentă, excluzând influenţa altei variabile independente.

Coeficientul de corelaţie Bravais-Pearson este folosit ca măsură a asocierii atunci când ambele variabile sunt numerice. Atunci când numai una dintre variabile este numerică se aplică alte statistici pentru aprecierea asocierii.

Corelaţia punct biserială este o măsură a relaţiei dintre o variabilă continuă şi una dihotomică. Valoarea coeficientului de corelaţie punct biserial este influenţată de proporţiile cazurilor în cele două categorii. Prin această metodă se obţin valori mai mici ale coeficientului de corelaţie decât cele derivate prin metoda Bravais-Pearson; valoarea lui maximă şi minimă este diferită de 1.

Corelaţia biserială este o măsură a asocierii dintre o variabilă continuă şi una artificial dihotomizată; se presupune că variabila dihotomizată este o variabilă continuă, distribuită normal. Această metodă este frecvent folosită pentru selectarea itemilor unui test, calculându-se corelaţia dintre un item şi scorul total.

Corelaţia tetrahorică se aplică tabelelor 2 × 2 cu două variabile artificial dihotomizate în funcţie de o anumită valoare prag. Ea se bazează pe presupunerea că variabilele dihotomizate sunt normal distribuite. Ea este utilizată atunci când distribuţia ambelor variabile poate fi divizată în funcţie de anumite valori critice.

Corelaţia şi regresia multiplă

Corelaţia multiplă se referă la relaţia dintre un grup de variabile independente şi o variabilă dependentă; ea este corelaţia dintre combinaţia optimă a două sau mai multe variabile independente şi variabila dependentă. Pătratul coeficientului de corelaţie multiplă, cunoscut şi sub numele de coeficient de determinare reprezintă proporţia din varianţa totală a variabilei dependente care este explicată prin influenţa simultană a mai multor variabile independente. Coeficientul de nedeterminare (1-coeficientul de determinare) este procentul din varianţa variabilei dependente care nu poate fi explicat prin regresia liniară.

Valoarea coeficientului de corelaţie multiplă depinde de raportul dintre dispersia valorilor variabilei dependente calculată pe baza ecuaţiei de regresie şi dispersia valorilor observate ale variabilei dependente; cu cât valorile observate se abat mai puţin de la linia de regresie multiplă cu atât coeficientul de corelaţie are o valoare mai mare. Coeficientul este egal cu 1 dacă valorile observate ale variabilei dependente coincid cu valorile calculate pe baza ecuaţiei de regresie multiplă. În acest caz variaţia variabilei dependente este explicată integral de variaţia variabilelor independente.

Prin analiza de *regresie liniară multiplă* se estimează coeficienţii ecuaţiei liniare care prezice cel mai bine valoarea variabilei dependente pe baza mai multor variabile independente. Modelul clasic al regresiei liniare se bazează pe presupunerea că atât variabilele dependente, cât şi cele independente sunt cantitative; pentru a putea introduce în ecuaţia de regresie şi variabile indepedente categoriale este necesar ca ele să fie recodate ca variabile binare sau ca variabile definite pe baza altor tipuri de contraste.

Regresia liniară multiplă este folosită în cercetările asupra predictorilor evoluţiei pe termen scurt sau lung. Overall şi Klett (1972) au folosit modelul regresiei liniare pentru a analiza în ce măsură evaluările pretratament ale simptomatologiei au valoare predictivă pentru răspunsul terapeutic al bolnavilor cu diferite tipuri de tulburări psihice. Variabilele independente au fost reprezentate de scoruile pe cele 16 scale ale BPRS, iar în calitate de variabilă dependentă s-a folosit o măsură globală a severităţii psihopatologiei după o perioadă de tratament.

Aplicarea modelului regresiei liniare se bazează pe câteva cerinţe. Relaţiile dintre variabila dependentă şi fiecare dintre variabilele independente trebuie să fie liniară. Pentru fiecare valoarea a variabilei independente, distribuţia de probabilitate a variabilei dependente trebuie să aibă aceeaşi deviaţie standard. Pentru oricare

valoare a variabilei independente: a. valorile variabilei independente trebuie să fie independente; b. distribuţia variabilei dependente trebuie să fie normală sau se apropie de normalitate (să fie simetrică şi unimodală). Se recomandă ca raportul dintre numărul de variabile şi volumul eşantionului să nu fie mai mic de 1:10; în caz contrar rezultatele pot fi distorsionate.

În ecuaţia de regresie ar trebui să se introducă variabile independente strâns correlate cu variabila dependentă, dar care nu au corelaţii ridicate între ele. În cazul în care variabilele independente sunt puternic intercorelate – situaţia de multicoliniaritate –, coeficienţii care se derivă sunt instabili, valorile lor putând să difere destul de mult de la un eşantion la altul. De asemenea, valorile coeficienţilor de corelaţie parţială pot să fie influenţate, uneori în sensul diminuării; se poate ajunge chiar la situaţia în care nici unul dintre ei să nu fie semnificativ, deşi coeficientul de corelaţie multiplă are o valoare ridicată (Rotariu şi colab., 2000).

Pentru a se obţine un model de regresie cât mai simplu şi mai uşor de interpretat se pot folosi diferite metode statistice de introducere sau de excludere progresivă a variabilelor independente. Frecvent folosită este metoda selecţiei progresive (*stepwise regression*) în care variabilele independente sunt introduse treptat în ordinea descrescătoare a contribuţiei lor parţiale semnificative.

Regresia non-liniară. Uneori relaţiile dintre variabilele independente şi variabila dependentă (criteriu) nu pot să fie aproximate printr-o linie dreaptă, ci prin curbe cu diferite forme: hiperbolă, parabolă, sub forma literei S, etc. În asemenea cazuri se folosesc metodele regresiei non-liniare. Tipul de relaţie poate fi presupus pe baza unor consideraţii teoretice sau poate fi apreciat prin examinarea distribuţiei punctelor în diagrama de împrăştiere. În unele cazuri modelele cele mai potrivite pentru a descrie relaţiile de dependenţă dintre variabile sunt funcţiile de tip polinomial. Un polinom de gradul *k* este o curbă cu *k*-1 puncte de curbură; regresia liniară este un caz particular al modelului de regresie polinomială pentru k=1. În alte situaţii relaţia dintre variabilele independente şi variabila dependentă este mai bine descrisă de alte tipuri de funcţii – logaritmice, exponenţiale, de putere – şi pentru fiecare caz în parte s-au derivat modele specifice de regresie non-liniară.

Modelul regresiei liniare se bazează pe presupunerea că efectele diferitelor variabile independente sunt aditive: efectele pe care fiecare variabilă independentă le are asupra variaţiei variabilei dependente se însumează. Uneori, în modelul de predicţie al unui criteriu pot apare şi efecte de interacţiune statistică între variabilele independente: influenţa unei variabile independente asupra variabilei dependente va depinde de valoarea pe care o iau alte variabile independente. In aceste cazuri se folosesc modele de regresie non-liniară.

Presupunerile destul de numeroase şi constrângătoare pe care se bazează modelul regresiei liniare clasice îi limitează aplicabilitatea. În încercarea de a folosi analiza de regresie într-o gamă mai largă de situaţii s-au dezvoltat şi alte modele de regresie, numărul acestora crescând continuu. Vom prezenta pe scurt câteva dintre aceste modele.

Analiza de regresie ordinală permite modelarea dependenţei unei variabile ordinale de un set de predictori care pot fi factori sau covariaţi. Analiză liniară clasică presupune minimizarea sumei pătratelor diferenţelor dintre variabila dependentă şi o combinaţie ponderată a variabilelor independente. Coeficienţii ecuaţiei exprimă relaţia dintre modificarea predictorilor şi variabila dependentă care se presupune că este măsurată cel puţin pe o scală de interval. Atunci când diferitele categorii ale variabilei dependente pot fi ordonate, dar nu se pot face nici un fel de afirmaţii privind egalitatea intervalelor dintre oricare două valori de-a lungul întregii scale, datele nu se mai conformează presupunerilor modelul clasic al regresiei şi modelul ordinal este cel adecvat. Un astfel de model poate fi folosit pentru studierea relaţiei dintre doza medicamentoasă şi calitatea răspunsului terapeutic evaluată pe o scală cu câteva trepte.

Regresia logistică este o variantă a regresiei liniare tradiţionale, aplicabilă atunci când variabila dependentă este binară. Modelul permite includerea de variabile independente cantitative sau calitative codate. Aşa după cum precizează Chow şi Liu (1998) este unul dintre modelele cele mai des folosite pentru analiza datelor categoriale pentru că: *1.* se pot include covariaţi cu distribuţie continuă sau categoriali; *2.* se asigură o mai bună evaluare a efectelor tratamentului prin reducerea variabilităţii determinate de covariaţi; *3.* se pot studia interacţiunile posibile dintre covariaţi. Analiza se bazează pe presupunerea că logaritmul raportului dintre probabilitatea unui tip de rezultat şi probabilitatea celuilalt tip de rezultat variază liniar în funcţie de un set de predictori. Analiza de regresie logistică permite estimarea probabilităţilor de producere a unuia dintre cele două rezultate, ţinând cont de caracteristicile predictorilor. Metoda se numeşte regresie logistică pentru că probabilitatea unui anumit tip de rezultat poate fi exprimată ca o funcţie de predictori prin folosirea distribuţiei logistice. Pentru a se obţine estimări ale coeficienţilor liniei de regresie se foloseşte metoda maximei probabilităţi. Înclinaţia liniei de regresie va exprima modificarea medie estimată a proporţiei relative a unui rezultat per unitate de variaţie a variabilei independente. Dacă se presupune existenţa unei asocieri neliniare între probabilitatea relativă a unui anumit tip de răspuns şi predictori, variabilele independente cantitative pot fi transformate (prin ridicare la pătrat, transformare logaritmică, etc.) pentru a se obţine o asociere mai apropiată de cea liniară. Regresia logistică se poate aplica într-o gamă mai largă de situaţii pentru că nu se bazează pe presupuneri privind forma distribuţiei. Fleiss şi colab. (1986) au folosit regresia logistică ierarhică pentru a studia relaţia dintre recomandarea unui anume tip de psihoterapie şi câteva variabile independente referitoare la caracteristicile pacienţilor şi ale clinicianului care a făcut recomandarea. Diagnosticul şi nivelul funcţionării sociale în anul precedent, alături de câteva particularităţi ale clinicianului – gradul profesional, orientarea terapeutică, anii de experienţă şi locul de muncă – au fost variabilele care au influenţat semnificativ probabilitatea recomandării unui anume tip de psihoterapie.

Regresia logistică multinomială este utilă atunci când se doreşte clasificarea subiecţilor pe baza valorilor unui set de predictori. Procedura este similară cu cea a regresiei logistice, dar metoda poate fi aplicată şi atunci când variabila dependentă are mai mult de două categorii.

Analiza logliniară poate fi utilizată atunci când atât variabila dependentă, cât şi variabilele independente sunt categoriale. Se defineşte astfel un tabel de contingenţă în care variabilele independente reprezintă baze de clasificare sau factori, iar variabila dependentă este reprezentată de numărul de cazuri sau de frecvenţa lor în fiecare dintre celulele tabelului. Analiza foloseşte metoda maximei probabilităţi pentru estimarea parametrilor şi aplică proceduri de regresie ierarhică sau nonierarhică.

Analiza logit logliniară foloseşte şi ea modelul regresiei liniare. Variabila dependentă şi variabilele independente sunt categoriale. Se pot introduce şi covariaţi cu distribuţie continuă. Logaritmul probabilităţii relative a variabilei dependente este exprimat ca o combinaţie liniară a factorilor.

Regresia liniară cu estimarea ponderilor predictorilor. Modelul clasic al regresiei liniare se bazează pe presupunerea egalităţii varianţelor diferitelor variabile independente. Dacă această presupunere nu se verifică la nivelul datelor şi dacă diferenţele de variabilitate pot fi prezise pe baza unei alte variabile, se poate folosi o procedură de stabilire a ponderilor pentru a se estima coeficienţii modelului regresiei liniare, utilizând metoda celor mai mici pătrate ponderate. Printr-o astfel de procedură, variabilele cu o variabilitate mai mică capătă o pondere mai mare în determinarea coeficienţilor de regresie. Metoda alege ponderile care se potrivesc cel mai bine datelor.

Analiza de regresie liniară în două etape. În modelul clasic al regresiei liniare se presupune că erorile variabilei dependente nu corelează cu variabilele independente. Această presupunere nu se verifică atunci când relaţia dintre predictori şi criteriu este bidirecţională. Pentru astfel de situaţii se poate aplica o analiză de regresie în două etape. Intr-o primă etapă se folosesc variabilele instrumentale care sunt necorelate cu termenul de eroare pentru a se calcula valorile estimate ale predictorilor corelaţi cu erorile variabilei dependente. În a doua etapă se utilizează aceste valori derivate pentru a se estima modelul regresiei liniare.

Modelele aleatoare ale regresiei sunt adecvate pentru prelucrarea datelor obţinute prin măsurători repetate asupra aceluiaşi grup de subiecţi. Gibbon şi colab. (1988) au subliniat avantajele folosirii unor astfel de modele pentru prelucrarea datelor obţinute în cercetări psihiatrice longitudinale. Modelele permit stabilirea relaţiilor dintre variabile şi atunci când datele, prin caracteristicile lor, nu se conformează presupunerilor analizei de varianţă parametrice. Pot fi folosite date continue sau dihotomice. Procedura se poate aplica şi atunci când există date lipsă, când evaluările repetate ale subiecţilor se realizează la intervale diferite de timp sau în situaţiile în care există covariaţi a căror acţiune variază sau nu în funcţie în timp. Dacă modelul analizei de varianţă cu măsurători repetate estimează variaţia medie la nivelul populaţiei, modelele aleatoare ale regresiei pot estima şi schimbarea indivi-

dual, fapt ce permite şi surprinderea modurilor diferite de răspuns ale subiecţilor. Gibbon şi colab. (1988) au aplicat acest model pentru prelucrarea datelor obţinute într-un studiu longitudinal dublu-orb care a evaluat eficacitatea neurolepticelor în tratamentul schizofreniei. S-a urmărit evoluţia severităţii simptomatologiei la bolnavii schizofreni pe parcursul administrării diferitelor scheme de tratament. Modelul a evaluat severitatea medie a simptomelor la luarea în studiu, în fiecare dintre grupurile incluse în studiu, a calculat rata de modificare a măsurilor psihopatologiei pe parcursul tratamentului şi a comparat grupurile pe această variabilă; s-a analizat apoi variabilitatea interindividuală a acestor rate şi corelatele ei, precum şi variaţia interindividuală a răspunsurilor, derivând o distribuţie a „efectelor personale".

Analiza probit măsoară relaţia dintre intensitatea unui stimul şi proporţia de cazuri care prezintă un anumit tip de răspuns la stimul. Ea este utilă atunci când se înregistrează un răspuns dihotomic care se presupune că este determinat sau influenţat de intensitatea variabilei sau variabilelor independente. Modelul permite estimarea intensităţii necesare a stimulului pentru a se induce o anumită proporţie de răspunsuri. De exemplu, se poate determina doza mediană a unui medicament care se poate asocia cu apariţia unor efecte adverse nedorite.

ANALIZA FACTORIALĂ

Termenul de analiză factorială este folosit pentru a denumi totalitatea metodelor prin care se urmăreşte reprezentarea unui ansamblu de variabile corelate printr-un număr restrâns de combinaţii liniare ale acestora. Prin aplicarea ei se caută o modalitate de a se condensa informaţia prezentă la nivelul variabilelor originale într-un număr mic de dimensiuni, cu o pierdere minimă de informaţie (Hair, 1992).

Punctul de plecare în analiza factorială este matricea de corelaţie sau de covarianţă dintre variabile. În funcţie de procedura de prelucrare a datelor unei astfel de matrici se face distincţia dintre:

– **analiza factorilor comuni** prin care se urmăreşte explicarea interrelaţiilor dintre variabile prin evidenţierea contructelor care le explică şi

– **analiza componentelor principale** al cărei scop este explicarea unei părţi cât mai mari din varianţa măsurătorilor printr-un număr restrâns de componente.

Prin aplicarea ambelor proceduri se reduce numărul variabilelor iniţiale la câteva dimensiuni bazale – componente sau factori – reprezentând combinaţii ponderate ale variabilelor. Aceste dimensiuni permit o mai bună caracterizare a diferenţelor interindividuale.

Analiza factorilor comuni bazează pe ideea că variabilele care au fost evaluate – numite variabile de suprafaţă sau manifeste – sunt influenţate sistematic de variabile latente sau factori.

Corelaţia pozitivă dintre variabilele manifeste indică existenţa unui conţinut comun; aceste corelaţii dintre variabile sunt explicate prin prezenţa unuia sau a mai multor factori comuni. Se consideră că majoritatea variabilelor de suprafaţă sunt influenţate de un număr restrâns de factori comuni şi ele vor putea fi descrise în funcţie de asemenea factori.

Darlington (1997) considera că analiza factorilor comuni este folosită pentru a se studia *patternul* relaţiilor dintre mai multe variabile dependente, cu scopul de a obţine informaţii privind natura variabilelor independente care le influenţează, chiar dacă aceste variabile independente nu au fost măsurate direct (Darlington, 1997). Variabilele independente inferate sunt denumite factori. In compararaţie cu situaţia în care variabilele independente sunt observate direct, răspunsurile obţinute prin analiza factorială au un caracter ipotetic (Darlington, 1997).

Există factori comuni, care influenţează mai multe variabile manifeste, şi factori specifici care influenţează o singură variabilă manifestă. Comunalitatea este proporţia din varianţa unei variabile care poate fi atribuită factorilor comuni. Specificitatea este proporţia din varianţa variabilei care poate fi atribuită factorului specific.

Analiza factorilor comuni include un ansamblu de metode prin care se estimează varianţa comună a variabilelor sau comunalitatea. Se urmăreşte explicarea relaţiilor dintre mai multe variabile printr-un număr mic de factori bazali în funcţie de care pot fi caracterizate diferenţele interindividuale. Fiecare factor reprezintă o funcţie liniară ponderată a variabilelor iniţiale. Ponderile variabilelor, numite şi saturaţii ale variabilei în factorul respectiv, pot fi interpretate ca măsuri ale corelaţiei dintre evaluările respective şi factorul derivat. Interpretarea factorilor se bazează pe examinarea naturii variabilelor care au corelaţii mari cu factorul respectiv, dar şi a celor care nu corelează cu el. Aplicând coeficienţii de ponderе valorilor individuale se pot deriva scorurile factoriale care permit stabilirea poziţiei persoanei pe dimensiunea respectivă (Overall şi Klett, 1972).

Analiza factorilor comuni permite evidenţierea structurii latente a unui set de date.

Se face distincţia între analiza:

– **exploratorie** prin care se urmăreşte stabilirea unui număr de factori comuni pentru ansamblul de variabile şi definirea naturii acestora; analiza nu se bazază pe o teorie preexistentă şi saturaţiile factorilor sunt folosite pentru înţelegerea structurii datelor;

– **confirmatorie** prin care se testează ipoteze privind adecvarea soluţiilor factoriale derivate prin analiza exploratorie; se verifică în ce măsură constructele influenţează variabilele în modul în care s-a prezis.

Prin **analiza exploratorie** a factorilor comuni se caută răspunsuri la mai multe întrebări.

1. Câţi factori diferiţi sunt necesari pentru a se explica relaţiile dintre variabile?
2. Care este natura acestor factori?
3. Cât de bine sunt explicate datele observate de către factorii presupuşi?

4. Care este proporţia varianţei unice (determinate de factorul specific şi de erorile de măsurare) la nivelul fiecărei variabile? (Darlington, 1997)

Analiza factorială exploratorie presupune parcurgerea câtorva paşi:

– obţinerea matricii de corelaţie/covarianţă dintre variabile;

– derivarea factorilor astfel încât modelul final să explice o proporţie cât mai mare din covarianţa variabilelor. Numărul maxim de factori este egal cu numărul de variabile. Există mai multe metode prin care se poate determina numărul optim de factori pe baza examinării datelor;

– aplicarea uneia dintre metodele de extragere a factorilor;

– rotaţia factorilor pentru obţinerea unei soluţii factoriale uşor de interpretat; există mai multe metode de rotaţie a factorilor; prin aplicarea lor se încearcă ca fiecare factor să influenţeze puternic un subgrup de variabile (în loc să influenţeze moderat mai multe variabile). Există două categorii de rotaţii: cele ortogonale, prin care se derivă factori necorelaţi şi rotaţii neortogonale, prin care se obţin factori corelaţi;

– interpretarea structurii factoriale, fiecare variabilă va putea fi reprezentată printr-o combinaţie liniară a factorilor. Interpretarea factorilor se face în funcţie de constructele teoretice care ar putea determina *paternul*-ul saturaţiilor obţinute;

– derivarea scorurilor factoriale pentru analizele ulterioare; dacă se urmăreşte realizarea unor analize suplimentare în care factorii să fie folosiţi în calitate de variabile, este necesar să se derive scoruri. Scorul pe un factor este o combinaţie liniară ponderată a tuturor variabilelor, ponderile reprezentând saturaţiile corespunzătoare (DeCoster, 1998).

Se poate pleca de la matricea de corelaţie sau de covarianţă. Matricea de corelaţie este forma standardizată a celei de a doua.

Atunci când variabilele sunt măsurate pe scale foarte diferite se recomandă standardizarea lor înainte de derivarea uneia dintre matrici.

Există mai multe **metode de extragere a factorilor**. Două dintre ele sunt folosite mai des: analiza componentelor principale (*principal component method*) şi metoda factorilor pricipali (principal *axis factoring*). Prin ambele metode se urmăreşte definirea dimensiunilor latente care explică variabilele; aceste metode pot duce la soluţii diferite atunci când se aplică matricii de corelaţie sau de covarianţă.

În programele de prelucrare statistică a datelor (SPSS) sunt incluse şi alte metode de extragere a factorilor:

– metoda verosimilităţii maxime (*maximum likelihood factor analysis*) prin care se estimează acei parametri care ar fi putut să ducă cu probabilitatea cea mai mare la matricea de corelaţie observată. Corelaţiile sunt poderate prin factorul unic (variabilitatea variabilei minus comunalitatea). Se obţine un test chi-pătrat al gradului de potrivire. Numărul factorilor poate creşte treptat pân când se obţine un grad de potrivire satisfăcător. Atunci când se aplică pe eşantioane mari, metoda poate duce la supraestimarea numărului de factori. Rezultatele sunt influenţate de forma distribuţiei datelor, dar nu şi de tipul de matrice analizată. Prin aplicarea ei se poate calcula şi semnificaţia statistică a ponderilor şi a corelaţiei dintre factorii extraşi (Sava, 2004);

– factorializarea bazată pe teoria imaginii în cadrul căreia se foloseşte matricea de corelaţie a variabilelor prezise, fiecare variabilă fiind prezisă plecând de la celelalte prin metoda regresiei multiple;

– *alpha factoring* se bazează pe maximizarea fidelităţii factorilor, considerându-se că variabilele reprezintă un eşantion aleator din universul variabilelor;

– factorializarea neponderată a celor mai mici pătrate care se bazează pe minimizarea sumei pătratelor diferenţelor dintre matricea de corelaţie observată şi cea estimată;

– factorializarea generalizată a celor mai mici pătrate reprezintă o modificare a metodei precedente; aplicarea ei presupune ponderarea inversă a corelaţiilor în funcţie de unicitate (variabilitatea variabilei minus comunalitatea): cu cât o variabilă are un procent de unicitate mai mare, cu atât ponderea ei este mai mică. Se derivă un test chi-pătrat al gradului de potrivire. Numărul de factori creşte treptat până se obţine un grad de potrivire satisfăcător;

– analiza factorială canonică prin care se caută factorii care au cea mai mare corelaţie canonică cu variabilele observate (SPSS).

Stabilirea **numărului de factori** care vor fi extraşi se face în funcţie de considerente teoretice şi statistice. Pe baza informaţiilor anterioare se poate formula o ipoteză referitoare la structura datelor şi, implicit, la numărul de factori care se vor include în model. Alteori se poate opta pentru criteriul explicării unei părţi cât mai mari din covarianţa variabilelor printr-un număr cât mai mic posibil de factori.

Există mai multe metode prin care se poate determina numărul optim de factori. Criteriul Kaiser este frecvent folosit; potrivit acestuia se reţin factorii care explică mai mult decât o singură variabilă (*eigenvalue* mai mare decât 1, *eigenvalue* reprezintă suma pătratelor saturaţiior variabilelor în fiecare factor, se mai numeşte rădăcina caracteristică sau valoarea proprie a sistemului). Uneori metoda tinde să supraestimeze numărul de factori necesari. Pentru determinarea numărului de factori se mai foloseşte criteriul grafic al lui Cattell (scree plot). Se distribuie în ordine descendentă valorile proprii ale sistemului *(eigenvalue)* corespunzătoare fiecărui număr de factori extraşi. Se selectează acel număr de factori dincolo de care soluţia nu se mai îmbunătăţeşte semnificativ; grafic aceasta se exprimă prin apariţia unei schimbări de sens la nivelul distribuţiei valorilor proprii ale sistemului (un „cot", un punct de cotitură). Metoda analizei paralele se bazează pe comparaţia valorilor proprii ale sistemului *(eigenvalue)* obţinute pe baza datelor reale cu cele stabilite pe baza unor simulări ale datelor. Prin simulări se pot aproxima valorile proprii ale sistemului în funcţie de numărul de subiecţi, numărul de variabile, numărul de factori extraşi. Se selectează acei factori pentru care valoarea proprie a sistemului este mai mare decât cea derivată în urma simulării.

După extragerea factorilor se obţin **saturaţiile** variabilelor pe fiecare factor. Acestea sunt folosite pentru interpretarea factorilor. Pătratul saturaţiilor reprezintă procentul din varianţa variabilei care este explicat de către factor. Raporturile dintre pătratele saturaţiilor pentru o anumită variabilă indică importanţa relativă a diferiţilor

factori în explicarea varianţei variabilei date. Suma pătratelor saturaţiilor pe toţi factorii reprezintă partea din varianţa variabilei care este explicată de toţi factorii şi ea se numeşte **comunalitate**. **Unicitatea** este variabilitatea unei variabile minus comunalitatea ei. Comunalitatea este pătratul coeficientului de corelaţie multiplă dintre variabilă şi factor ca predictor al ei. Examinarea valorilor comunalităţilor permite identificarea variabilelor a căror varianţă este relativ mai bine explicată prin analiza factorială. Valorile mici ale comunalităţii indică faptul că pentru acea variabilă modelul nu funcţionează prea bine şi probabil ea ar trebui scoasă din model. Comunalităţile scăzute pentru un grup de variabile semnifică o legătură slabă între acele variabile. Valorile comunalităţilor trebuie apreciate în funcţie de posibilitatea de interpretare a factorilor (Garson, 2010).

Valorile proprii *(eigenvalues)* pentru un factor măsoară varianţa care este explicată de factorul respectiv pentru ansamblul variabilelor. Ea poate fi calculată prin însumarea pătratelor saturaţiilor pentru toate variabilele. Raporturile dintre valorile proprii indică importanţa explicativă a factorilor. Dacă un factor are o valoare proprie mică, înseamnă că el are o contribuţie scăzută la explicarea varianţei variabilelor şi ca urmare lui ar trebui să i se acorde o importanţă mai mică în comparaţie cu alţi factori (eventual ar putea fi ignorat) (Garson, 2010).

Factorii sunt mai uşor de interpretat atunci când: a. numărul lor este mic şi b. fiecare dintre ei reprezintă o sursă distinctă, independentă de variaţie. Structura factorilor, definită de configuraţia ponderilor diferitelor variabile, trebuie să permită înţelegerea clară a ceea ce reprezintă factorii respectivi, a raporturilor lor cu variabilele iniţiale, a ceea ce măsoară ei. La nivelul acestei structuri trebuie să se poată identifica cu uşurinţă care sunt variabilele definitorii pentru factorul respectiv. Pentru a se putea face o distincţie clară între diferiţi factori ar trebui ca variabilele definitorii pentru un factor să aibă corelaţii minime cu ceilalţi factori. Altfel spus este necesar ca structura fiecărui factor să fie „polarizată": să existe, pe de o parte, un număr mic de variabile cu ponderi mari şi, pe de altă parte, un grup majoritar de variabile cu ponderi mici; primele vor indica ceea ce măsoară factorul, iar celelalte ceea ce nu măsoară el.

După derivarea factorilor se încearcă obţinerea unei structuri simple, uşor interpretabile, pentru fiecare dintre factori. **Rotaţia** este una dintre metodele care se aplică factorilor deja derivaţi pentru a se obţine o structură factorială simplă. O structură factorială simplă, aşa cum a fost ea definită de Thurstone (1947), se obţine atunci când variabilele corelează strâns numai cu un singur factor şi au corelaţii mici cu ceilalţi factori; în acest caz fiecare factor reprezintă numai relaţiile dintre un grup mic de variabile. Fiecare factor va reprezenta varianţa comună a acelui grup restrâns de variabile care sunt strâns relaţionate cu el şi el va măsura ceea ce nu este măsurat de alţi factori. Rotaţia este un proces iterativ de redefinire a factorilor; în urma rotaţiei se obţin noi factori care reprezintă combinaţii liniare ale factorilor derivaţi în etapa anterioară. Saturaţiile (ponderile) variabilelor în noii factori sunt combinaţii ponderate ale saturaţiilor lor în factorii precedenţi. Valoarea comunalităţii rămâne neschimbată în urma rotaţiei factorilor.

Prin rotaţia factorilor se urmăreşte creşterea saturaţiilor variabilelor într-un factor şi scăderea saturaţiilor lor în ceilalţi factori. Există două mari categorii de rotaţii: a.ortogonale, prin care se obţin factori necorelaţi şi b. oblice prin care se obţin factori corelaţi. Alegerea uneia dintre cele două metode de rotaţie depinde de cunoştinţele referitoare la variabile şi la factorii presupuşi.

Redefinirea saturaţiilor variabilelor se poate face în funcţie de mai multe criterii. In cazul **rotaţiilor ortogonale** criteriul cel mai des folosit este cel al maximizării varianţei pătratelor saturaţiilor într-un factor, aşa numitul criteriu varimax. Atunci când într-un acelaşi factor unele saturaţii sunt mari, iar altele au valori aproape nule, varianţa saturaţiilor va avea valori mari. Atâta vreme cât prin rotaţii repetate se obţine o creştere a valorii varianţei, procesul continuă. In momentul în care de la o rotaţie la alta nu se mai produce o creştere a acestei valori, se spune că rotaţia este completă. Rotaţia ortogonală bazată pe criteriul varimax minimizează numărul variabilelor care au saturaţii mari pe fiecare factor, fapt ce simplifică interpretarea factorului. Ea nu modifică numărul factorilor şi nici independenţa lor.

Quartimax este o altă metodă de rotaţie ortogonală prin care se urmăreşte minimizarea numărului de factori necesari pentru explicarea fiecărei variabile. Este potrivită atunci când se presupune existenţa unui factor general.

Metodele de **rotaţie neortogonale** mai des folosite sunt: direct oblimin, promax.

Scopul analizei factoriale este explicarea relaţiilor dintre variabile printr-un număr mic de dimensiuni bazale în funcţie de care să poată fi caracterizate diferenţele interindividuale. Overall şi Klett (1972) au menţionat principalele proprietăţi ale unei soluţii factoriale optime: 1. numărul mic de factori; 2. independenţa factorilor; 3. semnificaţia lor conceptuală sau clinică. Semnificaţia factorilor depinde de natura variabilelor care îl compun.

Interpretarea naturii factorilor se face pe baza **matricii structurii factoriale** rezultată în urma rotaţiei factorilor. Aceasta conţine corelaţiile dintre variabilele originale şi factorii care au fost rotaţi. O corelaţie mai mare semnifică o legătură mai strânsă între variabilă şi factor. Dacă factorii sunt corelaţi, relaţia dintre variabilă şi un anumit factor este influenţată de relaţia celorlalţi factori cu variabila respectivă. Matricea modelului factorial include ponderile care sunt folosite pentru calcularea scorului factorial. Aceste ponderi indică influenţa pe care factorul o are asupra unei anume variabile, eliminând influenţa altor factori. Interpretarea factorilor se face ţinând seama de constructele teoretice care ar putea explica patternul ponderilor pozitive şi negative.

Analiza **matricii corelaţiei dintre factori** poate facilita interpretarea lor. Factorii sunt reţinuţi dacă explicarea datelor este coerentă cu ansamblul datelor empirice şi cu modelul teoretic specific domeniului (Meuris şi colab., 1974). Ei sunt acceptaţi cu titlu ipotetic şi vor trebui să fie verificaţi în cercetări ulterioare.

Există câteva moduri diferite de realizare a analizei factoriale:

– **analiza de tip R** este cea mai frecvent folosită. În matricea de corelaţie liniile reprezintă cazurile, coloanele variabilele, iar în celule sunt scorurile cazurilor pe

variabile. Factorii grupează variabilele măsurate pe un grup de persoane, la un anumit moment dat;

– **analiza de tip Q** sau analiza factorială inversă, încearcă să grupeze cazurile şi nu variabilele. Rândurile reprezintă variabilele, iar coloanele sunt cazurile; celulele reprezintă scorurile cazurilor pe variabile. Factorii sunt grupări de cazuri pe un grup de variabile. Metoda este folosită pentru stabilirea structurii unui grup care a fost evaluat pe un set de variabile, la un moment dat. Ponderile se referă la cazuri, o pondere negativă indică faptul că acel caz are răspunsuri opuse în raport cu cele ale cazurilor care au ponderi pozitive. O pondere apropiată de zero indică faptul că acel caz este în apropiere de media factorului. Pentru gruparea cazurilor se foloseşte şi metoda analizei de *cluster;*

– **analiza de tip O;** se culeg date pentru un singur caz, coloanele sunt anii şi rândurile sunt variabilele. Rezultatele indică modul în care se grupează anii în funcţie de un set de măsuri. Se pot deriva perioade care pot fi folosite pentru explicarea comportamentului;

– **analiza de tip T;** coloanele sunt anii, rândurile sunt cazurile şi datele sunt culese pe o singură variabilă. Rezultatele arată modul de grupare al anilor pe acea variabilă pentru un grup de persoane;

– **analiza de tip S;** coloanle sunt cazurile, pe rânduri sunt anii şi celulele măsoară o singură variabilă. Rezultatele arată modul în care se grupează cazurile de-a lungul unei perioade de timp pe o singură variabilă (Garson, 2010).

Pentru a se asigura o fidelitate acceptabilă a estimărilor parametrilor este necesar ca la proiectarea analizei factoriale să se ţină seama de câteva cerinţe. Volumul eşantionului trebuie să fie destul de mare, cel puţin 100 de cazuri, dar este de preferat ca acesta să fie de peste 200. Trebuie să se obţină date de la cel puţin 10 cazuri pentru fiecare variabilă inclusă în analiză. Numărul trebuie să fie mai mare dacă se expectează că influenţa factorilor ar putea să fie mică (DeCoster, 1998). Eşantionul trebuie să aibă o omogenitate medie. Pe un eşantion prea omogen se poate ajunge la o soluţie factorială greşită. Pe un eşantion foarte eterogen, există riscul de a se extrage factori irelevanţi, mulţi dintre ei putând să reflecte caracteristicile demografice diferenţiatoare (Sava, 2004). Programul de prelucrarea statistică SPSS include metode de testare a gradului de adecvare a eşantionului.

Trebuie incluse o varietate de măsurători. Ele trebuie să fie reprezentative pentru „populaţia" de măsurători care ar putea să fie făcute; astfel se asigură posibilitatea de generalizare a rezultatelor. Trebuie incluse toate variabilele caracteristice pentru domeniul studiat. Selectarea unor variabile care nu fac parte din domeniu va duce la obţinerea unor factori irelevanţi.

Se recomandă să se aplice proceduri de analiză a gradului de potrivire al modelului factorial derivat, proceduri asemănătoare cu cele care se folosesc în analiza factorială confirmatorie.

Analiza factorială confirmatorie se bazează pe rezultatele unei analize factoriale exploratorii şi are drept scop determinarea măsurii în care un model facto-

rial definit anterior se potriveşte cu un ansamblu de date. Se urmăreşte determinarea saturaţiilor variabilelor şi aprecierea măsurii în care ele sunt conforme cu modelul testat. Spre deosebire de analiza exploratorie, în analiza confirmatorie se calculează saturaţiile numai pentru factorii anticipaţi. În acest scop se utilizează un set de ecuaţii structurale.

Un model factorial este considerat bun dacă prin valorile estimate reuseşte să reproducă cât mai bine structura datelor observate (Sava, 2004). Pentru a se testa gradul de adecvare al unei soluţii factoriale se pot folosi mai multe teste statistice. Pentru alegerea unui model factorial se poate ţine seama şi de simplitatea lui (criteriul parcimoniei), atunci când modelele factoriale mai complexe nu sunt net superioare în privinţa gradului de potrivire (Sava, 2004). După ce s-a selectat un anumit model care se potriveşte datelor, se poate analiza şi posibilitatea de a-i aduce unele modificări. Pentru aceasta se ţine seama de valorile diferiţilor indicatori ai modificării, dar şi de semnificaţia teoretică. Acceptarea unor eventuale modificări pe baza unor astfel de indicatori are numai un caracter explorator şi nu unul confirmator (Sava, 2004).

Analiza confirmatorie presupune parcurgerea câtorva etape care au fost sintetizate de DeCoster (1998):

– definirea clară a modelului factorial care va fi testat sau a modelelor concurente care vor fi comparate. Aceasta presupune selectarea numărului de factori, definirea ponderilor. Ponderilor li se poate atribui o valoare fixă, se poate accepta ca ele să varieze liber sau între anumite limite;

– culegerea datelor;

– obţinerea matricii de corelaţie sau de covarianţă dintre variabile;

– potrivirea modelului la datele culese; trebuie să se aleagă o metodă prin care să se obţină estimări ale ponderilor factorilor care puteau să varieze liber. Modelul de potrivire cel mai des folosit este cel al estimării probabilităţii maxime (*maximum likelihood estimation*) care poate fi folosit atunci când datele nu se abat mult de la supoziţia normalităţii multivariate;

– evaluarea adecvării modelului. Atunci când se analizează în ce măsură modelul factorial se potriveşte datelor, ponderile factoriale sunt astfel alese încât să se minimizeze discrepanţa dintre matricea de corelaţie presupusă de model şi matricea observată. Gradul de discrepanţă existent după ce s-au ales cei mai buni parametri poate fi folosit ca o măsură a gradului în care modelul se potriveşte datelor. Testul cel mai des folosit pentru aprecierea adecvării modelului este chi- pătrat al gradului de potrivire (goodness of fit). Prin ipoteza nulă se presupune că modelul se potriveşte în mod adecvat datelor. Ipoteza alternativă presupune existenţei unei discrepanţe semnificative. Testul este mult influenţat de mărimea eşantionului; pe grupuri mari testul poate duce la respingerea ipotezei nule, chiar atunci când modelul factorial este adecvat. O statistică care este mai puţin influenţată de mărimea eşantionului este Tucker-Lewis, prin care se compară modelul propus şi „modelul nul";

– comparaţia modelului cu alte modele. Atunci când se compară un model complet cu un model redus, se pot examina diferenţele dintre statisticele chi-pătrat

corespunzătoare; se pot compara şi ponderile factoriale individuale. Atunci când nu se pune problema comparării unui model complet cu altul redus, se poate aplica un test pentru estimarea discrepanţei raportată la numărul gradelor de libertate;

– confirmarea sau redefinirea modelului factorial.

Volumul eşantionului necesar pentru realizarea analizei confirmatorii depinde de numărul de variabile şi de numărul de factori. Volumul eşantionului trebuie să fie mai mare decât în analiza exploratorie; pentru un model standard el este în jur de 200 de cazuri. Ca şi în analiza exploratorie trebuie să existe câte 3 variabile pentru fiecare factor inclus în model. Trebuie alese variabile care sunt strâns asociate cu factorii din model. La fel ca în analiza exploratorie, variabilele trebuie să fie măsurate pe scale de raport, de interval sau ordinale. Datele cu un registru de variaţie redus sau cu distribuţii asimetrice pot duce la scăderea valorii saturaţiilor. Abaterile importante de la supoziţia normalităţii distribuţiei multivariate pot contribui la apariţia unor distorsiuni atunci când se compară modele concurente (Bryant şi Yarnold, 1995, *apud* Sava, 2004).

Analiza factorială poate fi folosită pentru:

– reducerea unui număr mare de variabile la un număr mic de factori;

– identificarea constructelor care explică variabilele, pentru a înţelege structura unui fenomen psihopatologic şi pentru a-l modela;

– determinarea itemilor care covariază în cadrul unei scale sau a unui chestionar şi identificarea constructelor care pot fi folosite pentru clasificarea itemilor;

– validarea unei scale sau a unui index prin demonstrarea faptului că ea/el are o structură unitară, măsurând un acelaşi factor; se pot identifica itemii cu saturaţii mici care ar trebui să fie eliminaţi;

– identificarea caracteristicilor care pot fi folosite pentru clasificarea itemilor;

– selectarea unor variabile dintr-un ansamblu, în funcţie de corelaţia lor cu un anume factor;

– definirea unui număr de factori necorelaţi care vor putea fi folosiţi în alte analize în care multicoliniearitatea trebuie evitată (de exemplu în analiza de regresie);

– identificarea grupărilor de cazuri (analiza factorială Q);

– derivarea scorurilor factoriale care vor putea fi folosite în analize ulterioare (Garson, 2010, DeCoster, 1998).

Stabilirea unei structuri factoriale corecte este importantă atât pentru cercetare, cât şi pentru diagnostic.

Feinstein şi colab. (2003) au folosit analiza factorială pentru a verifica validitatea statistică a subtipurilor clinice ale tulburării obsesiv-compulsive evaluate pe Scala Yale-Brown. Subtipurile fuseseră definite prin consens clinic şi s-a presupus că ele s-ar putea caracteriza prin mecanisme patofiziologice diferite şi răspuns diferenţiat la tratament. În analiza factorială realizată pe un grup de 160 de pacienţi cu tulburări obsesiv-compulsive s-au studiat raporturile dintre structura factorială şi subtipurile derivate clinic. Subtipul clinic de „contaminare" s-a divizat în doi factori

distincţi: unul s-a referit la discomfort şi celălalt la frica de vătămare. Autorii şi-au propus ca într-o etapă ulterioară să verifice stabilitatea acestei structuri factoriale.

Wu şi colab. (2008) şi-au propus să verifice structura factorială a variantei revizuite a Scalei de impact al evenimentelor (Horowitz şi colab., 1979) pe un grup de copii din Hong Kong. Studiile anterioare de validare transculturală a scalei evidenţiaseră soluţii factoriale diferite, cu trei sau cu doi factori. Scala a fost completată cu itemi care evaluau simptomele de hiperactivare menţionate în DSM-IV(APA, 1994) pentru tulburarea de stres postraumatic. Prin aplicarea metodei componentelor principale şi specificarea unui model cu trei factori s-au derivat factorii de intruzivitate, hiperactivare şi evitare. Rezultatele analizei factoriale şi corelaţiile dintre subscale au evidenţiat faptul că cele trei subscale, deşi corelate, au reprezentat tipuri diferite de reacţii după confruntarea cu evenimentele stresante.

Sanilow şi colab. (2000, 2002) au supus unei analize factoriale exploratorii (2000) şi, ulterior, uneia confirmatorii (2002) criteriile DSM III-R (APA, 1987) pentru tulburarea de personalitate *borderline*. Analiza exploratorie s-a realizat pe un grup de pacienţi tineri, spitalizaţi pentru tulburări acute. S-a aplicat metoda componentelor principale cu rotaţia varimax. Cei trei factori extraşi au explicat 57,2 % din varianţă. Factorii s-au referit la perturbarea relaţionării (relaţii instabile, tulburări ale identităţii, „gol" interior cronic), tulburări ale reglării comportamentului (impulsivitate şi comportament suicidar sau de auto-mutilare), tulburări ale reglării afective (instabilitate afectivă, furie inadecvată, eforturi de a evita abandonul).

Într-un studiu ulterior (Sanislow şi colab., 2002) autorii au testat structura factorială pusă în evidenţă în analiza exploratorie, folosind metodele analizei confirmatorii. S-a plecat de la matricea de covarianţă a datelor obţinute în urma evaluării unui număr mai mare de pacienţi proveniţi din mai multe centre. Un grup de 668 pacienţi referiţi pentru tratament au fost testaţi prin aplicarea Interviului Diagnostic pentru Tulburările de Personalitate în conformitate cu criteriile DSM-IV. S-au examinat asocierile dintre criteriile pentru tulburarea de personalitate *borderline* şi s-a testat soluţia cu trei factori care fusese derivată anterior. Soluţia a fost retestată ulterior pe un subgrup de pacienţi care au fost reevaluaţi după 2 ani de către clinicieni independenţi, care nu cunoşteau diagnosticul iniţial. Consistenţa internă a diagnosticului de tulburare de personalitate *borderline* a fost adecvată în cadrul ambelor analize. Modelul analizei factoriale confirmatorii, prin care s-a testat caracterul de construct unitar al diagnosticului de tulburare de personalitate borderline, a avut indici buni de potrivire cu datele. Modelul cu trei factori s-a potrivit semnificativ mai bine datelor obţinute la evaluarea iniţială; el a fost reconfirmat şi pe datele obţinute la reevaluarea după 2 ani. Pe baza datelor obţinute în urma analizelor factoriale, autorii au considerat că setul de criterii pentru tulburarea de personalitate *borderline* pare să reprezinte un construct coerent din punct de vedere statistic. Existenţa a trei componente omogene a fost probată empiric, ceea a contribuit la clarificarea conceptuală a diferitelor criterii pentru tulburarea de personalitate *borderline*.

În cadrul studiului realizat de Cuevas şi colab.(2008) s-a urmărit evidenţierea structurii factoriale a scalelor Inventarului Clinic Multiaxial Millon pentru evaluarea tulburărilor de personalitate în conformitate cu criteriile DSM-IV. Studiile exploratorii anterioare evidenţiaseră structuri cu doi până la patru factori. S-au folosit evaluările realizate pe un grup de 674 subiecţi; aceştia au fost împărţiţi aleator în două loturi: unul de calibrare (explorare) şi altul de validare (confirmare). În grupul de calibrare s-a aplicat o analiză a componentelor principale cu rotaţie ortogonală. S-au derivat trei modele diferite, cu 2, 3 şi 4 factori. În grupul de validare au fost comparate cele trei modele, folosind tehnicile analizei factoriale confirmatorii. Atât rezultatele analizei exploratorii, cât şi cele ale analizei confirmatorii, au indicat faptul că soluţia cu 4 factori a fost cea mai plauzibilă.

Scopul studiului realizat de Romera şi colab.(2008) a fost examinarea dimensiunilor simptomatologice ale depresiei pe un grup larg de pacienţi (N=1049) din reţeaua de asistenţă primară care prezentau tulburări depresive majore conform DSM-IV (APA, 1994). Evaluările simptomelor pe Scala de depresie Zung au fost supuse unei analize factoriale, folosind o matrice de corelaţie pentru date ordinale şi aplicând o metodă de rotaţie oblică a factorilor (promax). S-au derivat patru factori cu semnificaţie clinică: nucleu depresiv, cognitiv, anxios şi somatic. Factorii au explicat 36,9% din varianţa scorurilor. Structura a fost validată şi s-au obţinut coeficienţi de congruenţă cu valori ridicate. Valorile indicilor de potrivire ai modelului s-au încadrat în registrul valorilor recomandate.

Smith şi colab.(2010) au plecat de la observaţia că *General Health Questionnaire* (GHQ), instrument folosit pentru evaluarea morbidităţii psihiatrice, continuă să fie folosit ca o scală unidimensională, cu toate că o serie de studii au sugerat existenţa unei structuri multidimensionale. Autorii şi-au propus să analizeze dimensiunile chestionarului şi să compare diferitele modele factoriale propuse. Au fost identificate două dimensiuni ale chestionarului: anxietate/depresie şi disfuncţionare socială. Două modele factoriale concurente au fost comparate în cadrul unei analize factoriale confirmatorii pentru a se putea identifica modelul care se potrivea cel mai bine datelor. Rezultatele au confirmat caracterul multidimensional al GHQ şi au permis validarea unuia dintre modelele concurente.

Metoda componentelor principale are drept scop identificarea acelor componente independente ale matricii de covarianţă sau de corelaţie dintre variabile care explică procente maxime din varianţa măsurătorilor. Prima componentă principală este acea combinaţie ponderată a variabilelor iniţiale care explică proporţia cea mai mare din varianţa totală. Cea de a doua componentă principală este acea combinaţie ponderată a variabilelor care, dintre toate combinaţiile posibile necorelate cu prima componentă, explică proporţia cea mai mare din varianţa rămasă după eliminarea varianţei asociate primei componente (Overall şi Klett,1972). Componentele succesive explică părţi din ce în ce mai mici din varianţa totală şi fiecare componentă este necorelată cu precedentele. Numărul de componente care se pot deriva astfel este egal cu numărul de variabile, dar procedura se întrerupe atunci când corelaţiile

reziduale devin foarte mici. Procedura permite evaluarea procentului din varianţa totală care este explicat de fiecare componentă în parte.

Varianţa măsurătorilor exprimă de fapt variabilitatea scorurilor diferitelor persoane; componentele care explică proporţii mai mari din varianţă vor permite o mai bună caracterizare a diferenţelor interindividuale.

Overall şi Klett (1972) au aplicat metoda componentelor principale pentru definirea funcţiilor care descriu cel mai bine diferenţele dintre profilele simptomatologice ale bolnavilor psihici. S-a urmărit derivarea acelor combinaţii ponderate ale evaluărilor pe scalele simptomatologice care explică procentul cel mai mare din variaţia formei profilelor. S-au folosit evaluările unui număr de 6000 de bolnavi psihici pe cele 16 scale simptomatologice ale *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) pentru a se obţine un model descriptiv al diferenţelor interindividuale. Eşantionul a fost împărţit în patru loturi egale pentru a se verifica stabilitatea soluţiilor derivate. Pentru că cercetătorii au fost interesaţi de diferenţele privind forma profilelor, independent de nivelul de severitate, s-au transformat scorurile iniţiale în abateri faţă de media individuală a scorurilor pe cele 16 scale. Prin analiza matricii de covarianţă a scorurilor astfel transformate s-au definit combinaţiile ponderate ale variabilelor iniţiale care au explicat cel mai bine diferenţele interindividuale. Coeficienţii de pondere obţinuţi în cele patru loturi independente au fost foarte asemănători. Prima componentă a explicat circa 23% din varianţa totală, ea fiind definită ca o dimensiune pe care se diferenţiază profilele de tip depresiv-anxios de cele de tip schizofren. Cea de a doua componentă a explicat circa 15% din varianţa totală şi pe baza analizei ponderilor variabilelor incluse, a fost definită ca o dimensiune de ostilitate-suspiciune *vs.* izolare-lentoare-sărăcire afectivă (dimensiunea confruntare–resemnare). Aceste două componente principale pot fi folosite pentru a se analiza diferenţele dintre profilele simptomatologice şi pentru a se clasifica noile cazuri.

Există mai multe diferenţe între **metoda componentelor principale şi analiza factorilor comuni.**

Analiza componentelor principale este o metodă de reducere a datelor; ea se aplică atunci când cercetătorul nu doreşte să includă în analiză toate variabilele iniţiale, dar este interesat să folosească informaţia pe care ele o conţin. Prin aplicarea ei se urmăreşte derivarea unui număr relativ mic de componente care pot să explice variabilitatea unui număr relativ mare de variabile. În analiza factorilor comuni scopul este diferit, se studiază structura datelor, relaţiile cauzale.

În cazul metodei factorilor comuni analiza pleacă de la variabilele manifeste, dar se îndreaptă către evidenţierea stucturii latente, a atributelor interne care le influenţează. In metoda componentelor principale analiza rămâne numai la nivelul variabilelor care au fost evaluate, a celor „de suprafaţă".

În analiza factorilor comuni varianţa este descompusă în două părţi: varianţa determinată de factorii comuni şi cea determinată de factorii unici; numai varianţa determinată de factorii comuni este reţinută şi analizată. Factorii comuni explică covariaţia variabilelor. Ei reflectă varianţa comună a variabilelor, excluzând varianţa

unică, specifică fiecărei variabile. Scopul analizei componentelor principale este explicarea varianţei totale a datelor. Componentele principale reflectă varianţa comună a variabilelor plus varianţa unică.

Analiza factorilor comuni este centrată pe corelaţie; se urmăreşte ca factorii să reproducă corelaţiile dintre variabile. Analiza componentele principale este centrată pe varianţă; în cadrul ei se urmăreşte reproducerea varianţei totale a variabilelor, precum şi a corelaţiilor (De Coster, 1998, Garson, 2010).

Analiza factorială se bazează pe mai multe presupuneri:

– normalitatea multivariată a datelor; cu cât este mai mic volumul eşantionului, cu atât este mai important să se verifice normalitatea distribuţiei. Rezultatele obţinute prin metoda componentelor principale şi prin analiza factorilor comuni nu sunt foarte mult influenţate de abaterile de la normalitate; în analiza factorială a maximei verosimilităti este important ca distribuţia datelor să fie normală. Atât corelaţia, cât şi covarianţa au valori mai mici atunci când datele provin din distribuţii cu forme diferite (Garson, 2010);

– existenţa relaţiei liniare dintre variabile; cu cât numărul de cazuri este mai mic, cu atât este mai important să se verifice prezenţa liniarităţii relaţiei şi să se aplice proceduri de transformare a datelor în cazul constatării unor abaterilor de la această cerinţă;

– homoscedasticitatea este legată de supoziţia relaţiei liniare; ea nu este o presupunere critică pentru analiza factorială (Garson, 2010)

– variabilele sunt de obicei măsurate pe scale de interval. S-au semnalat mai multe probleme atunci când au fost introduse în analiză variabile ordinale: derivarea unui număr mai mare de factori, mai multe variabile cu saturaţii pe aceşti factori, factori mai greu de definit (Garson, 2010);

– absenţa unei multicoliniarităţii ridicate; în condiţii de multicoliniaritate creşte eroarea standard a saturaţiilor factorilor şi scade fidelitatea lor, iar definirea semnificaţiei lor devine mai dificilă. În asemenea cazuri, anterior realizării analizei, variabilele coliniare sunt eliminate sau combinate. Corelaţiile dintre variabile trebuie să fie moderate; în absenţa corelaţiilor dintre variabile nu se poate vorbi de factori comuni, iar variabilele strâns corelate (coeficienţi mai mari de 0,90) măsoară acelaşi lucru;

– absenţa cazurilor cu valori extreme; prezenţa lor influenţează mult valorile coeficienţilor de corelaţie şi distorsionează analiza. Acestea ar trebui excluse înainte de realizarea analizei (Garson, 2010).

Este important ca în matricea de corelaţii să se introducă numai variabilele relevante pentru domeniul studiat, plecând de la o bună cunoaştere a acestuia. Trebuie evitată şi tendinţa de a se exclude arbitrar unele variabile din dorinţa de a se obţine o structură cât mai „clară", pentru că astfel se poate ajunge la concluzii eronate privind structura factorială a fenomenului studiat

Interpretarea factorilor are un anumit grad de subiectivitate. Este posibil ca persoane diferite să folosească termeni distincţi pentru definirea aceleiaşi structuri factoriale. Având în vedere acest aspect s-a recomandat să se apeleze la mai mulţi

experţi neutri pentru a se ajunge la o cât mai bună definire a semnificaţiei factorilor derivaţi (Garson, 2010).

ANALIZA DISCRIMINANTĂ

Prin analiza discriminantă se pot deriva funcţiile care permit cea mai bună separare a două sau mai multe grupuri de subiecţi. Aceste funcţii reprezintă combinaţii lineare ale variabilelor pe care au fost evaluaţi subiecţii din grupurile supuse analizei. Prin analiza discriminantă se urmăreşte determinarea ponderilor care trebuie atribuite fiecărei variabile pentru ca scorul compus să ofere cea mai bună separare posibilă a grupurilor (Overall şi Klett, 1972).

Pe baza unei astfel de funcţii se pot stabili variabilele care intervin cu o pondere mai mare în discriminarea grupurilor, precizându-se astfel natura diferenţelor dintre grupuri.

Determinarea valorilor coeficienţilor de pondere ai variabilelor trebuie făcută în aşa fel încât diferenţa dintre scorurile medii ale grupurilor să fie maximizată în raport cu variaţia intragrup; în acest scop, în cadrul analizei se urmăreşte maximizarea raportului dintre varianţa intergrupuri şi varianţa intragrupuri.

Aplicând coeficienţi de pondere scorurilor individuale, se pot calcula valorile medii ale funcţiei discriminante pentru fiecare grup; ulterior se pot aplica teste multivariate pentru a se analiza diferenţele dintre mediile grupurilor pe funcţia discriminantă.

Scorul individual pe funcţia discriminantă poate fi folosit pentru clasificarea cazurilor noi în grupurile care au fost incluse în analiză, raportând scorul individual la o valoare prag derivată empiric. Se poate defini astfel un model predictiv al apartenenţei unui caz nou la unul dintre grupurile diagnostice. Funcţia generată pe un eşantion de cazuri pentru care încadrarea diagnostică este bine stabilită în raport cu criteriile existente va putea fi aplicată ulterior pentru clasificarea unor cazuri noi care vor fi evaluate pe aceleaşi variabile. Acurateţea clasificării va putea fi verificată în raport cu criterii externe diverse.

Feinberg şi Carroll (1982) au derivat un index discriminant simptomatologic pentru diferenţierea depresivilor endogeni şi nonendogeni. Rata de concordanţă dintre diagnosticul clinic şi clasificarea cazurilor pe baza indexului discriminant a fost ridicată (90%). Indexul discriminant a fost validat ulterior pe alte grupuri de depresivi şi revalidat în raport cu un criteriu extern. Un număr mai mare de variabile potenţial diferenţiatoare ale subtipurilor endogen şi nonendogen de depresie au fost introduse într-o analiză discriminantă şi s-a examinat valoarea discriminativă relativă a câtorva combinaţii ale acestor variabile (Ionescu şi Popescu (1999). Zimmerman şi colab. (1985) au realizat o analiză discriminantă folosind evaluările pe 10 variabile criteriu pentru subtipul endogen. Grupurile de depresivi endogeni şi nonendogeni au fost

definite pe baza rezultatelor la testul de supresie la dexametazonă. S-au analizat apoi relaţiile dintre scorurile pe indexul discriminant derivat şi diferite variabile clinice şi paraclinice.

Analiza discriminantă a permis derivarea unui index neurocognitiv pentru diferenţierea tulburărilor cognitive din depresia geriatrică de cele din demenţa incipientă (Popescu şi colab.,2001).

Derivarea funcţiei care separă cel mai bine grupurile se poate face fie introducând de la început în analiză toate variabilele, fie introducându-le pe rând, în ordinea descrescătoare a puterii lor discriminante (analiză discriminantă ierarhică). Ultima metodă selectează variabila cu puterea discriminantă cea mai mare şi o introduce prima în analiza, urmează a doua variabilă în ordinea puterii discriminante şi se continuă aşa până când sunt introduse toate acele variabilele care continuă să contribuie semnificativ la discriminarea grupurilor. La fiecare pas se calculează semnificaţia diferenţelor dintre mediile grupurilor pe variabilele deja introduse şi se întrerupe prelucrarea atunci când adăugarea unei noi variabile nu mai îmbunătăţeşte semnificativ discriminarea grupurilor. Se defineşte astfel o funcţie care discriminează cel mai bine grupurile. Coeficienţii funcţiei indică importanţa relativă a fiecărei variabile pentru discriminarea grupurilor. Prin analiza coeficienţilor de corelaţie dintre fiecare variabilă şi funcţia discriminantă poate fi înţeleasă mai bine structura funcţiei.

Charpantier şi colab. (2000) au folosit o analiză discriminantă ierarhică pentru diferenţierea bolnavilor cu demenţă fronto-temporală şi cu demenţă de tip Alzheimer pe baza rezultatelor obţinute prin spectroscopia cu emisie de fotoni şi prin aplicarea *Mini Mental State Examination*. S-a identificat subgrupul de variabile care au avut valoarea predictivă cea mai bună pentru diagnosticul diferenţial şi s-a derivat o regulă de decizie simplă pentru scorul predictiv derivat prin analiza dicriminantă.

În încercarea de a contribui la identificarea *biomarker*-ilor pentru schizofrenie, Takahashi şi colab. (2010) au evaluat măsura în care rezultatele obţinute prin spectroscopia cu unde aproape de infraroşu poate fi folosită pentru a distinge bolnavii cu schizofrenie de nonpacienţi, subiecţii din cele două grupuri fiind apariaţi în privinţa vârstei şi sexului. Subiecţii selecţionaţi au fost împărţiţi în două grupuri (de derivare şi de validare). Examinările s-au făcut în timp ce subiecţii realizau mai multe probe care evaluau funcţiile executive. S-a folosit o analiză discriminantă ierarhică în care au fost introduse variabilele care au diferenţiat grupurile la nivel bivariat. Pe baza funcţiei discriminante 83% dintre subiecţii din primul grup au fost corect clasificaţi. Funcţia discriminantă derivată pe primul grup a clasificat corect 75% dintre subiecţii din cel de al doilea grup.

Pentru a se identifica ponderea diferiţilor factori de risc pentru tulburarea adictivă, s-au comparat două eşantioane largi formate din subiecţi fără tulburări psihice şi din cazuri care îndeplineau criteriile DSM-IV (APA, 1994) pentru tulburări de alimentaţie, dependenţă de alcool sau de substanţe (Corcos şi colab., 2008). Pe baza datelor obţinute prin interviuri şi în urma aplicării unor scale de autoevaluare s-au evidenţiat 26 de factori de risc. Analiza discriminantă a determinat ponderea

fiecărui factor de risc. Funcţia discriminantă care s-a derivat a caracterizat o dimensiune de depresie.

Folosind evaluările trăsăturilor de personalitate derivate prin aplicarea mai multor chestionare, Popescu şi colab. (1985) au identificat trăsăturile care au intervenit cu o pondere mai mare în diferenţierea grupurilor de bolnavi cu tulburări afective unipolare şi bipolare. O funcţie discriminantă, reprezentând o combinaţie ponderată a evaluărilor trăsăturilor de personalitate, a permis o bună separare a celor două grupuri diagnostice; distribuţia scorurilor pe funcţia discriminantă pentru cele două grupuri de depresivi a fost bimodală (Popescu şi colab.,1989).

Într-o analiză discriminantă a evaluărilor psihopatologiei pe parcursul vieţii şi a evoluţiei bolii, realizată de Brockington şi colab. (1991), tulburarea bipolară a apărut ca un grup distinct, iar pacienţii cu depresie şi cu schizofrenie au format un continuu schizo-depresiv; în cadrul grupului schizo-depresiv s-a obsevat tendinţa către o distribuţie bimodală a scorurilor. Autorii au considerat că anumite inadecvări ale datelor şi includerea unui număr prea mare de bolnavi cu tulburare schizoafectivă ar fi putut să explice nedistingerea grupurilor cu schizofrenie şi cu depresie.

Modelul analizei discriminante se bazează pe următoarele presupuneri: măsurătorile sunt scoruri cantitative cu distribuţie normală în cadrul populaţiilor respective, iar varianţele şi covarianţele populaţionale au valori similare. Eşantioanele trebuie să fie destul mari, se recomandă ca volumul eşantionului să fie de circa zece ori mai mare decât numărul variabilelor.

Dacă presupunerile analizei discriminante se verifică, atunci funcţia discriminantă are o distribuţie normală intragrupuri. În aceste condiţii se pot folosi probabilităţile curbei normale pentru a se aprecia proporţia clasificărilor greşite pentru diferite valori ale punctului discriminant. Alegerea valorii punctului discriminant trebuie să fie făcută în aşa fel încât să se minimizeze erorile de clasificare. Importanţa erorilor fals pozitive şi a celor fals negative este apreciată de la caz la caz. Se alege acea valoare prag care diminuă probabilitatea erorilor considerate a fi mai importante din punct de vedere clinic. Frecvenţa relativă a cazurilor în populaţia generală trebuie avută şi ea în vedere la stabilirea punctului discriminant. Numărul de persoane clasificate greşit va fi egal cu probabilitatea de clasificare greşită multiplicată prin numărul cazurilor de acel tip în populaţie. Dacă se presupune că frecvenţa în populaţie a ambelor tipuri de tulburări este egală şi dacă ambele tipuri de erori sunt la fel de importante, atunci valoarea prag optimă se situează la egală distanţă între mediile grupurilor pe funcţia discriminantă. Dacă un individ are un scor pe funcţia discriminantă inferior valorii prag, el va fi repartizat în grupul cu valori mai mici pe funcţia discriminantă, iar dacă valoarea lui este mai mare decât valoarea prag, atunci el va fi repartizat în celălalt grup. Cazurile cu scoruri mult diferite de valoarea prag vor fi clasificate cu mai mare acurateţe decât subiecţii cu valori pe funcţia discriminantă foarte apropiate de valoarea prag; uneori subiecţii cu scoruri situate în zona din imediata apropiere a valorii prag sunt consideraţi inclasificabili. Overall şi Klett (1972) au folosit Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall şi Gorham, 1962) pentru

discriminarea profilelor simptomatologice ale paranoicilor şi ale maniacalilor. S-a derivat funcţia discriminantă care separă cel mai bine cele două grupuri de bolnavi şi s-au calculat valorile medii ale scorurilor pe această funcţie pentru fiecare grup. Dacă cele două tipuri de tulburări ar fi fost la fel de frecvente în populaţie, o valoare prag situată la jumătatea intervalului dintre mediile pe funcţia discriminantă ale celor două grupuri diagnostice ar fi minimizat probabilitatea globală de clasificare greşită, aducându-o la o valoare de p = 0,0367. Datele epidemiologice indicau însă un raport de 9 : 1 între paranoici şi maniacali. Ţinând cont de acest raport, minimizarea erorilor de clasificare nu se obţine prin valori egale ale probabilităţilor de clasificare greşită pentru cele două grupuri diagnostice. Dacă s-ar fi folosit drept punct discriminant valoarea situată la egală distanţă între mediile celor două grupuri, numărul de pacienţi paranoici incorect clasificaţi ar fi fost de 9 ori mai mare decât cel al maniacalilor incorect clasificaţi. Pentru a se minimiza eroarea de clasificare, în acest caz a fost necesar ca la stabilirea punctului discriminant să se ţină seama de rata tulburărilor în populaţie; în acest fel probabilitatea globală de eroare s-a redus la p = 0,019. Procentul clasificărilor incorecte pentru maniacali s-a ridicat la 12%, iar cel pentru paranoici a coborât la 1%. Opţiunea între soluţia care egalizează probabilitatea de eroare pentru ambele grupuri diagnostice şi cea care minimizează procentul global de erori, dar măreşte procentul clasificărilor incorecte pentru pacienţii cu tulburarea mai puţin frecventă, depinde de obiectivul urmărit. Valoarea prag optimă trebuie să fie stabilită de la caz la caz.

Acurateţea clasificării cazurilor pentru diferite valori prag se poate determina apelând la statistici diverse: sensibilitatea (procentul de cazuri corect clasificate), specificitatea (procentul de noncazuri corect clasificate), procentul global de concordanţă (procentul de cazuri şi noncazuri corect clasificate), coeficientul kappa, care raportează concordanţa observată dintre clasificarea empirică şi cea clinică la concordanţa expectată prin pură întâmplare, valoarea predictivă pozitivă (proporţia rezultatelor real pozitive în totalul rezultatelor pozitive ale scalei), valoarea predictivă negativă (proporţia rezultatelor real negative în totalul rezultatelor negative ale scalei), raportul probabilităţilor pentru rezultatul pozitiv *[(sensibilitate / (1-specificitate)]* sau pentru rezultatul negativ *[(1-sensibilitate) / specificitate].*

Folosind rezultatele analizei discriminante în studiul de validare a variantei revizuite a Scalei de examinare cognitivă Addenbroke, Mioshi şi colab.(2006) au definit două valori prag ale scorului total pe baza calculării sensibilităţii, specificităţii şi valorii predictive pozitive pentru diferite estimări ale ratelor de prevalenţă ale demenţei. S-au calculat raporturile probabilităţilor pentru scorurile cuprinse între cele două valori prag. Prin coborârea valorii prag a scorului global de la de 88 la 82, raportul probabilităţilor a crescut de la 8,4 la 100. Valoarea predictivă pozitivă a atins valoarea maximă pentru pragul de 82, indiferent de ratele de prevalenţă estimate. Valoarea de 88 a scorului total a avut o sensibilitate mai bună (0,94), dar o valoare predictivă mai scăzută, în special atunci când s-au estimat rate scăzute de prevalenţă ale demenţei. Valori apropiate ale scorurilor prag – 83 şi 86 – au fost identificare şi

pentru adaptarea românească a Scalei de examinare cognitivă Addenbrooke, valorile indicilor – sensibilitate, specificitate, valoare predictivă – fiind comparabile (Popescu şi colab., 2009).

MODELAREA ECUAŢIILOR STRUCTURALE

Modelarea ecuaţiilor structurale este metoda statistică prin care se testează şi se estimează relaţiile cauzale, folosind o combinaţie de date statistice şi presupuneri cauzale calitative (Pearl, 2000).

Shipley (2000) a considerat că metoda presupune o translare a mai multor ipoteze privind relaţiile cauză-efect dintre variabile într-o ipoteză integrativă privind *pattern*-ul dependenţelor statistice.

Termenul de modelare a ecuaţiilor structurale exprimă cele două aspecte importante ale procedurii: 1) procesele cauzale sunt reprezentate printr-o serie de ecuaţii structurale (de regresie) şi 2) aceste relaţii structurale pot fi modelate sub forma unor reprezentări grafice care oferă posibilitatea unei înţelegeri mai clare a teoriei studiate (Byrne, 2010).

Teoria statistică pe care se bazează modelarea ecuaţiilor structurale a fost dezvoltată cu mai mult timp în urmă, dar metoda a început să fie folosită în ultimele decenii, după ce s-au dezvoltat programe statistice specifice şi au apărut lucrări privind aplicarea ei în diferite domenii (Hershberger şi colab., 2003); din 1994 a apărut şi o revistă specializată, *Structural Equation Modeling Journal.*

Modelarea ecuaţiilor structurale a devenit în ultimele decenii o procedură importantă a statisticii multivariate aplicate. Ea include şi integrează elemente ale mai multor metode de analiză statistică multivariată: regresia multiplă, analiza factorială, analiza path, analiza de covarianţă, toate acestea putând să fie privite drept cazuri particulare ale ei. Faţă de alte metode de analiză multivariată, modelarea ecuaţiilor structurale permite studierea simultană a relaţiilor multiple de dependenţă dintre variabile, permiţând modelarea relaţiilor dintre mai mulţi predictori şi mai multe variabile criteriu (Hoe, 2008).

Modelarea ecuaţiilor structurale poate fi privită şi ca o metodă alternativă de studiere a relaţiilor cauzale în raport cu experimentarea controlată şi randomizată. Ea poate fi folosită în cercetările neexperimentale atunci când procedurile de testare ale unor teorii particulare sunt insuficient dezvoltate sau în situaţiile în care experimentarea nu este posibilă din motive etice.Trebuie subliniat faptul că experimentul randomizat este superior sub raport inferenţial modelării ecuaţiilor structurale (Shipley, 2000).

Procedura este folosită atât pentru testarea, cât şi pentru dezvoltarea unor teorii prin modelări confirmatorii şi exploratorii. Jöreskog (1993) a descris trei strategii de testare a modelelor:

1. abordarea strict confirmatorie: se postulează un singur model şi se testează gradul lui de potrivire cu datele. Prin translaţia relaţiilor presupuse în modele matematice testabile, metoda oferă o posibilitate de cuantificare şi de verificare a teoriilor în raport cu datele empirice. La testare se ţine seama de faptul că orice alt model încă neexaminat ar putea să se potrivească la fel de bine cu datele şi ca urmare, în funcţie de rezultatele obţinute, se respinge sau nu modelul (criteriul falsicabilităţii);.

2. abordarea modelelor alternative: se propun mai multe modele concurente. După analiza unui singur set de date se selectează modelul cel mai adecvat pentru a le reprezenta structura;

3. dezvoltarea modelelor prin combinarea abordării confirmatorii cu cea exploratorie; atunci când analiza confirmatorie evidenţiază unele deficienţe ale modelului, se aplică o procedură exploratorie prin care se încearcă să se modifice modelul iniţial. Se urmăreşte identificarea sursei nepotrivirii dintre model şi date şi generarea unui model care să se potrivească cât mai bine datelor. Redefinirea modelului se poate face în funcţie de aspecte teoretice sau de criterii statistice. Scopul este acela de a defini un model care să aibă semnificaţie teoretică şi care să se potrivească bine datelor. Asemenea modele ar putea să nu fie stabile, să nu se potrivească altor date, pentru că au fost derivate pe baza unui singur set de date. Pentru a depăşi această problemă se poate folosi o strategie de validare încrucişată în cadrul căreia modelul este dezvoltat pe un eşantion de calibrare şi este apoi confirmat pe un eşantion independent de validare.

Procedura modelării ecuaţiilor structurale începe cu formularea unei ipoteze privind modelul relaţiilor cauzale. Acesta se bazează pe teoriile existente şi pe datele cercetărilor empirice din domeniu. Modelul trebuie să fie formulat într-o formă operaţională care să permită testarea relaţiilor dintre conceptele incluse. În cadrul modelului apar mai multe tipuri de variabile: latente versus observabile, exogene versus endogene.

Multe dintre constructele teoretice incluse în model nu sunt direct observabile; acestea sunt denunite variabile latente sau factori. Măsurarea unor astfel de variabile nu se poate face decât indirect. Ele trebuie definite în termeni operaţionali, prin specificarea legăturii lor cu anumite variabile observabile care pot să fie măsurate. Variabilele observabile poartă numele de variabile manifeste sau indicatori ai variabilelor latente pe care se presupune că le reprezintă (de exemplu itemii unei scale, ai unui chestionar sau inventar). Selectarea indicatorilor se face în funcţie semnificaţia lor teoretică şi de fidelitatea măsurării lor (Garson, 2010)

Variabilele latente pot să apară în model în calitate de variabile independente, de mediatori sau de variabile dependente. Variabilele exogene sunt variabile independente (pentru ele nu se specifică o variabilă cauză); ele exprimă varianţa rămasă neexplicată de variabilele cuprinse în schema explicativă a modelului. Variabilele endogene, spre deosebire de cele exogene, sunt influenţate de alte variabile. Variabilele endogene pot să apară în model în calitatea de variabile dependente

propriu-zise sau de mediatori (variabile care sunt atât efecte ale altor variabile exogene sau mediatori, cât şi cauze ale altor mediatori sau variabile dependente) (Garson, 2010). Se presupune că o variabilă din model este complet determinată de variabilele endogene care o influenţează (care o preced) şi de variabila exogenă proprie, iar dependenţa ei de acestea este de tip liniar (Rotariu, 2000).

Modelele reprezintă o structură ipotetică a relaţiilor dintre variabile: între cele latente şi cele observabile, pe de o parte, şi între cele latente, pe de altă parte. Corespunzător acestor tipuri de relaţii dintre variabile, există două categorii de modele: modelul măsurării, care prezintă relaţiile dintre variabilele latente şi indicatorii lor şi modelul structural, care se referă la relaţiile cauzale ipotetice dintre variabilele latente (endogene şi exogene). Procesul modelării ecuaţiilor structurale are două etape importante: validarea modelului de măsurare şi evaluarea gradului de potrivire al modelului structural.

Validarea modelului de măsurare se face prin analiza factorială confirmatorie, iar evaluarea gradului de potrivire al modelului structural se face prin analiza path. Analiza path este o formă extinsă a analizei de regresie liniară, care permite formalizarea unei teorii cauzale, specificând logica interacţiunilor şi a determinărilor dintre variabile; prin aplicarea ei se obţin estimări empirice ale efectelor variabilelor care constituie un sistem cauzal (Rotariu şi colab., 2000).

Analiza factorială confirmatorie este folosită pentru specificarea indicatorilor corespunzători fiecărei variabile latente. O astfel de analiză, realizată pe un eşantion reprezentativ destul de mare (peste 100 de cazuri), permite stabilirea indicatorilor care măsoară variabilele latente reprezentate de factori. Se recomandă să se folosească mai mulţi indicatori (cel puţin 3) pentru fiecare variabilă latentă pentru a se obţine o evaluare cât mai cuprinzătoare şi mai fidelă a ei (Garson, 2010). Analiza permite şi testarea plauzibilităţii afirmaţiilor ipotetice privind interrelaţiile potenţiale dintre variabilele latente şi măsurile lor observabile, indicatorii lor (Hershberger şi colab., 2003). Se pot obţine astfel informaţii privind fidelitatea măsurătorilor care vor fi folosite pentru testarea modelului. Validarea modelului de măsurare este condiţia necesară pentru trecerea la etapa următoare, cea a analizei modelului structural.

Modelul structural este o modalitate de descriere a structurii latente a unui ansamblu de date observabile. El poate fi reprezentat grafic şi matematic. Diagrama relaţiilor presupuse, numită diagramă path, se construieşte în conformitate cu anumite convenţii şi permite vizualitzarea relaţiilor dintre variabile. Ea este echivalentul grafic al modelului matematic, acesta din urmă constând într-un ansamblu de ecuaţii care leagă variabilele dependente de variabilele care le explică. Procesele cauzale pot fi reprezentate printr-o serie de ecuaţii de regresie. Pentru fiecare variabilă dependentă se defineşte o ecuaţie de regresie liniară în care sunt incluse toate variabilele endogene care o determină şi variabila exogenă proprie. Se definesc ecuaţiile modelului şi se derivă coeficienţii sau parametrii *path* pentru modelul propus. Aceşti coeficienţi sau parametri pot fi : *1.* „liberi", ei urmând să fie estimaţi pe baza datelor care se vor culege (sunt lăsaţi să varieze „liber") şi *2.* ficşi, stabiliţi la o anumită

valoare constantă, selectată în funcţie de aspectele teoretice sau de rezultatele cercetărilor empirice anterioare (Herberger şi colab.,2003, Garson, 2010).

Se face distincţia între modele recursive, care includ numai relaţii unidirecţionate între variabile, şi modele nerecursive, în care pot apare şi influenţe reciproce sau efecte de feedback.

Modelul ecuaţiilor structurale constă din punct de vedere matematic într-un set de ecuaţii liniare simultane. Ele reprezintă ipotezele referitoare la modul în care apar covarianţele sau corelaţiile dintre variabilele observate. Pentru a rezolva sistemul de ecuaţii simultane trebuie să deţinem suficiente informaţii (valori cunoscute, anumite contrângeri impuse datelor) pentru a se putea estima valorile parametrilor necunoscuţi. Numai dacă setul de ecuaţii este identificat se pot deriva estimări corecte ale parametrilor (Hershberger şi colab., 2003).

Procedura de testare a modelului structural constă în determinarea gradului de potrivire dintre modelul ipotetic şi datele obţinute prin evaluarea variabilelor măsurate pe un eşantion de subiecţi. Modelul impune o anumită structură a datelor şi în cadrul testării se analizează în ce măsură datele se conformează structurii presupuse.

Cauzalitatea implică o structură corelaţională complet definită; după ce s-a presupus existenţa unei relaţii cauzale, *pattern*-ul complet al corelaţiilor şi al corelaţiilor parţiale este fixat fără nici un fel de ambiguitate (Shipley, 2000). Relaţiile cauzale impun anumite contrângeri corelaţiilor dintre variabile, ele generează un anumit *pattern* al corelaţiilor.

În modelul teoretic propus, reprezentat prin diagrama *path* şi sistemul de ecuaţii structurale, se fac anumite presupuneri privind relaţiile dintre variabile. Relaţiile presupuse au implicaţii specifice asupra varianţelor şi covarianţelor variabilelor. Printr-o serie de reguli complexe se stabilesc implicaţiile pe care relaţiile presupuse le au asupra varianţelor şi covarianţelor. Pe baza acestor implicaţii se poate determina fiecare element din matricea de varianţe-covarianţe corespunzătoare modelului. Această matrice se numeşte matrice reprodusă (sau corespunzătoare modelului). Elementele acestei matrici sunt toate funcţii de parametrii modelului. Fiecare element din matricea derivată pe baza modelului are un corespondent în matricea de covarianţe a variabilelor observate, matrice derivată pe baza datelor obţinute pe un eşantion de subiecţi. Plecând de la presupunerea egalităţii elementelor corespondente din cele două matrici – cea derivată pe baza modelului teoretic şi cea derivată pe baza datelor – se poate defini un sistem de ecuaţii. Teoretic, procesul de testare a modelului structural înseamnă rezolvarea într-un mod optim a acestui sistem de ecuaţii. Procesul de potrivire a modelului în raport cu datele poate fi conceput ca o inserare repetitivă a unor valori adecvate ale parametrilor în matricea corespunzătoare modelului, până când se atinge un criteriu de proximitate optimă faţă de matricea datelor observate (Hershberger şi colab.,2003).

Pentru testarea modelului ecuaţiilor structurale se folosesc programe specifice de prelucrare statistică; trei dintre ele sunt mai des utilizate: **LISREL, AMOS şi EQS.**

Testarea modelului presupune analiza diferenţelor dintre cele două matrici de covarianţă: cea derivată pe baza modelului şi cea obţinută pe baza evaluării variabilelor observate. Una dintre statisticile cele mai des folosite pentru aprecierea gradului de potrivire este testul chi-pătrat al gradului de potrivire dintre matricea reprodusă şi cea derivată pe baza datelor. O valoare nesemnificativă a testului indică inexistenţa unor diferenţe semnificative între cele două matrici, ceea ce înseamnă că modelul se potriveşte bine datelor. Valoarea testului este influenţată de numărul de cazuri şi de abaterile de normalitatea multivariată a datelor. In general, se recomandă folosirea mai multor indici ai gradului de potrivire pentru că există diferenţe între ei (Garson, 2010). O prezentare a diferitelor teste pentru evaluarea gradului de potrivire, cu discutarea valorii şi a limitelor lor, a fost făcută de Garson (2010).

Pe lângă evaluarea globală a gradului de potrivire este important să se analizeze şi gradul de potrivire a diverselor părţi ale modelului. Pentru aceasta trebuie examinată matricea reziduală, matricea rezultată după ce se face diferenţa dintre matricea datelor observate şi matricea teoretică. Dacă testele statistice indică faptul că modelul nu se potriveşte bine datelor, este util să se analizeze sursa nepotrivirilor pentru a se putea face eventuale modificări.

Dacă rezultatele obţinute indică bună potrivire între modelul presupus şi datele culese, se consideră că el este plauzibil pentru relaţiile postulate dintre variabile. Dacă modelul este inadecvat, ipoteza se respinge. În acest ultim caz se poate proceda la modificarea modelului pentru a-l face să se potrivească mai bine datelor. Modificările posibile pot fi făcute în funcţie de considerente teoretice şi de criterii statistice. Unele programe de prelucrare statistică oferă informaţii privind îmbunătăţirea gradului de potrivire ca urmare a unor modificări ale modelului.

Un model nu se poate potrivi perfect datelor. Presupunerile pe care se bazează metoda modelării ecuaţiilor structurale pot să nu se regăsească ca atare în realitate. Un model structural cu relaţii liniare este numai o aproximare a relaţiilor reale dintre variabile. Procedura statistică trebuie să stabilească dacă modelul de potriveşte **destul de bine** datelor pentru a reprezenta o **aproximare utilă** a realităţii şi o **explicaţie raţională** a tendinţei datelor (Hershberger, 2003).

Faptul că un model se potriveşte datelor nu înseamnă în mod necesar că el este corect. Prin analiza statistică nu se poate dovedi că modelul este adevărat. Singura decizie care se poate lua atunci când modelul se potriveşte bine datelor este aceea de a nu respinge modelul. Trebuie avută în vedere posibilitatea existenţei altui model care să se potrivească la fel de bine datelor. Testarea modelelor se face în conformitate cu principiul falsicabilităţii (Popper, 1981).

Pearl (2000) a făcut precizarea că termenul de *model cauzal* trebuie înţeles în sensul de *„model care exprimă presupuneri cauzale"* şi nu neapărat ca un model care permite formularea unor concluzii cauzale valide. Culegerea de date în momente de timp diferite şi folosirea unui design experimental sau cvasi-experimental pot contribui la verificarea unor ipoteze. Indiferent de abordarea folosită, modelarea ecuaţiilor structurale nu poate defini direcţia relaţiei cauzale şi nici nu poate rezolva

ambiguităţile cauzale. Faptul că un model formulat pe baza unei anumite ipoteze se potriveşte bine datelor înseamnă în mod invariabil şi că modelul bazat pe ipoteza cauzală opusă se potriveşte la fel de bine datelor. Rezultatele obţinute trebuie interpretate de cercetător în conformitate cu teoriile existente pentru a le desluşi adevărata semnificaţie.

Byrne (2010) a punctat câteva dintre particularităţile modelării ecuaţiilor structurale. Prin această procedură modelul ipotetic poate fi testat statistic, analizându-se simultan întregul sistem de variabile pentru a se determina în ce măsura el este în concordanţă cu datele. Ea permite estimarea atât a efectelor directe, cât şi a celor indirecte. Alte metode de analiză multivariată se bazează numai pe măsurători ale variabilelor observabile; în modelarea ecuaţiilor structurale sunt incluse atât variabilele neobservabile, latente, cât şi cele observabile. Faţă de alte metode de analiză multivariată prin care nu se evaluează sau nu se corectează eroarea de măsurare, modelarea ecuaţiilor structurale estimează în mod explicit această eroare de măsurare. Eroarea de măsurare asociată fiecărei variabile observabile indică gradul de adecvare al măsurii respective în raport cu factorul îl reprezintă; acesta are două componente: eroarea de măsurare întâmplătoare şi eroarea sistematică determinată de o caracteristică care este specifică indicatorului dat.

O prezentare amplă a presupunerilor pe care se bazează modelul ecuaţiilor structurale este făcută de Garson (2010). Abaterile de la cerinţa distribuţiei multivariate normale a indicatorilor influenţează mult valorile testului chi-pătrat al gradului de potrivire, de obicei în sensul sugerării existenţei unor diferenţe între modele, ceea ce ar putea duce la decizia de face unele modificări care nu sunt de fapt necesare. Distribuţia multivariată a variabilelor dependente latente trebuie să fie şi ea normală. Variabilele endogene trebuie să fie continue, cu reziduali normal distribuiţi. Variabilele trebuie să aibă un număr mare de valori pentru ca să nu apară probleme la comparaţia varianţelor şi covarianţelor. Nu trebuie să existe o multicoliniaritate completă, dar corelaţiile dintre variabilele independente pot să fie modelate explicit în cadrul modelului. Un grad bun de potrivire este mai greu de demonstrat atunci când variabilele din model au corelaţii scăzute între ele. Valorile testelor statistice prin care se testează gradul de potrivire sunt influenţate de numărul de cazuri. Volumul eşantioanelor folosite în multe dintre studiile care au folosit modelul ecuaţiilor structurale a variat între 250 şi 500 de cazuri (Schumacker şi colab., 2004). Un eşantion cu 150 de cazuri este considerat prea mic, cu excepţia cazurilor în care coeficienţii de covarianţă sunt relativ mari. S-a sugerat ca numărul de cazuri să fie de 10-20 de ori mai mare decât numărul de variabile (Mitchell, 1993).

Modelarea ecuaţiilor structurale are multiple aplicaţii

Ea a fost frecvent folosită pentru realizarea şi testarea unor modele explicative. Wittman şi colab.(2008) au folosit modelarea ecuaţiilor structurale pentru comparaţia valorii explicative a trei modele concurente privind relaţia dintre tulburarea de stres posttraumatic (TSPT) şi comorbiditatea psihiatrică: 1. comorbiditatea ca o consecinţă a TSPT, 2. comorbiditatea şi TSPT drept consecinţe ale unor factori de

vulnerabilitate comuni, 3.comorbiditatea ca o consecinţă a mecanismelor specifice tip-traumă. S-au utilizat evaluări longitudinale ale comorbidităţii anxioase şi depresive pe care au prezentat-o supravieţuitorii răniţi în urma unor accidente. Modelele ecuaţiilor structurale corespunzătoare modelelor 1 şi 3 au fost testate separat şi apoi au fost combinate. Comobiditatea psihiatrică a fost cel mai bine explicată prin combinarea acestor două modele concurente.

Plecând de la constatarea că modelul doză-efect folosit pentru înţelegerea răspunsului la evenimente stresante a fost pus sub semnul întrebării într-o serie de cercetări, Regehr şi colab. (2001) şi-au orientat atenţia asupra contribuţiei factorilor de personalitate şi a celor de mediu la explicarea modului de răspuns la astfel de evenimente. Modelul propus de autori a inclus interrelaţiile dintre capacitatea de relaţionare, percepţia sprijinului social şi distresul postraumatic. Subiecţi aparţinând unui grup profesional confruntat frecvent cu evenimente stresante au răspuns la un chestionar prin care se evalua expunerea la stres, sprijinul social, nivelul distresului resimţit la data examinării, capacitatea de relaţionare. Modelarea ecuaţiilor structurale a fost folosită pentru a se ajuge la o mai bună înţelegere a distresului posttraumatic. Gradul de potrivire al modelului dezvoltat a fost apreciat drept excelent de către autori. Pe baza rezultatelor obţinute autorii au subliniat faptul că severitatea simptomelor emotionale apărute ca răspuns la stres covariază cu abilitatea persoanei de a dezvolta relaţii suportive persistente care să reducă impactul stresului.

Bae şi Panuncio (2009) au testat un model referitor la factorii asociaţi consumului de droguri la adolescenţi. Alături de convingerile referitoare la consumul de droguri, care au avut un efect direct, au mai avut o influenţă indirectă asupra consumului de droguri: mediul familial, satisfacţia şcolară, imaginea de sine, sprijinul social, vulnerabilitatea de personalitate.

Myberg (2003) a sintetizat rezultatele studiilor de imagistică funcţională cerebrală care au examinat fluxul sanguin cerebral în depresie şi le-a transpus într-un model testabil al circuitelor limbico-corticale, model care poate fi folosit pentru explicarea heterogenităţii *pattern*-ului simptomatologic şi al răspunsului la tratament.

Modelarea ecuaţiilor structurale a fost folosită pentru a se ajunge la o mai bună înţelegere a interacţiunilor dintre mai mulţi factori cu rol mediator în dezvoltarea depresiei (Jina şi colab., 2009). Testarea modelului pe un grup de studenţi chinezi a permis definirea influenţelor directe şi indirecte pe care factorii de personalitate, abilităţile de confruntare, contextul interpersonal, mediu familial le-au avut asupra depresiei.

Bae şi colab. (2010) au testat validitatea unui model ipotetic al sănătăţii mintale a imigranţilor coreeni stabiliţi în Canada. Pe baza modelului construit s-a evidenţiat faptul că starea de sănătate somatică, stresul asociat vieţii de imigrant, stima de sine şi calitatea vieţii au avut un efect direct semnificativ asupra sănătăţii mintale. O serie de factori – sănătatea somatică, stresul, calitatea vieţii, folosirea limbii engleze, coeziunea familială şi sprijinul social – au influenţat indirect sănătatea mintală. Pentru forma modificată a modelului s-au obţinut indici buni de potrivire cu datele.

Hadjan şi colab. (2010) au testat un model conceptual privind relaţia dintre abilităţile de viaţă şi sănătatea mintală. Abilităţile de viaţă au fost evaluate prin aplicarea Scalei de abilităţi de viaţă, iar sănătatea mintală a fost evaluată prin aplicarea unor scale de satisfacţie a vieţii şi de calitate a vieţii. Fiecare dintre cele şase dimensiuni ale Scalei de abilităţi de viaţă – abilităţi emoţionale, abilităţi sociale, stima de sine, comunicarea, gândirea critică, rezolvarea de probleme – au prezis sănătatea mintală. Modelul ecuaţiilor structurale care a fost dezvoltat s-a potrivit bine datelor. Rezultatele obţinute au subliniat importanţa implementării unor programe de dezvoltare a abilităţilor de viaţă în vederea asigurării sănătăţii mintale a imigranţilor.

Modelarea ecuaţiilor structurale este folosită şi pentru explicarea varianţei sau a covarianţei variabilelor observate. Addington şi colab. (2010) au folosit-o pentru a testa ipoteza că relaţia dintre cogniţie şi funcţionarea socială este mediată de abilităţile social cognitive ale pacienţilor cu tulburări de spectru schizofren. S-au inclus în studiu, în proporţii egale, pacienţi aflaţi la primul episod şi pacienţi cu mai multe episoade; pe lângă aceştia, grupul pe care s-a testat modelul a inclus şi subiecţi de control, fără tulburări psihiatrice. S-au folosit mai multe măsuri ale cogniţiei, ale funcţionării sociale şi ale cogniţiei sociale. Modelul derivat a explicat aproape 80% din varianţa funcţionării sociale şi a demonstrat că legătura dintre cogniţie şi funcţionarea socială a fost în întregime mediată de cogniţia socială. Una dintre limitele studiului, subliniată de către autori, s-a referit la faptul că măsurile introduse în modelul ecuaţiilor structurale au fost obţinute în acelaşi moment de tip, ceea ce nu a permis testarea succesiunii temporale presupuse în unul dintre modele.

În studiul lui Wittman şi colab. (2008) în care s-au testat trei modele concurente privind relaţia dintre tulburarea de stres postraumatic şi comorbiditatea psihiatrică, combinarea a două dintre modele a permis explicarea a 82% din varianţa comorbidităţii evaluată la 6 luni după producerea evenimentului traumatizant.

Modelarea ecuaţiilor structurale a devenit în ultimele decenii o procedură frecvent utilizată în studiile asupra gemenilor. În modelul de bază datele reprezintă măsurători ale unor variabile observabile obţinute pe eşantioane de rude cu diferite grade rudenie (gemeni mono- şi di-zigoţi, fraţi, etc.). Influenţa factorilor genetici şi de mediu este investigată folosind o analiză factorială confirmatorie pe eşantioane multiple, grupurile fiind definite în funcţie de gradul de rudenie. Rezultatele permit estimarea impactului fiecărei surse de variaţie şi covariaţie (MacCallum şi Austin, 2000).

Definirea modelului structural în studiile de genetică comportamentală asupra gemenilor se bazează pe teoria genetică biometrică care permite formularea de predicţii privind corelaţiile dintre trăsăturile observabile ale gemenilor monozigoţi şi dizigoţi; aceste trăsături observabile sunt indicatori ai factorilor genetici şi mediu. Se poate infera importanţa relativă a variabilelor latente (parametrii modelului) prin modelarea ecuaţiilor structurale, folosind matricele de covarianţă ale ambelor tipuri de gemeni. Programele de modelare a ecuaţiilor structurale estimează parametrii modelului în raport cu un criteriu al gradului de potivire dintre matricea de covarianţă a datelor observate şi a celor prezise. Indicii statistici permit comparaţia gradului de

potrivire al unor modele concurente. S-au dezvoltat programe speciale pentru modelarea datelor genetice care sunt folosite în mod curent în studiile asupra gemenilor. Asemenea programe permit modelarea datelor multivariate pentru a se examina relaţiile genă-mediu pe două sau mai multe fenotipuri (Rijsdijk şi Sham 2002).

Plecând de la analiza rezultatelor unor studii genetice recente, van Os şi Rutten (2009) au subliniat faptul că modelele epidemiologice tradiţionale care examinează expunerea la factorii de mediu pot să fie completate cu modelarea variaţiei genetice, ca factor de risc tradiţional, prin analize epidemiologice bazate pe ipoteze. În modelele ecuaţiilor structurale în care se folosesc date referitoare la gemeni sau la familia extinsă, pot să fie introduse şi date referitoare la riscul genetic, sub forma unor variabile precum istoricul pozitiv de boală, fenotipul intermediar, corelaţiile dintre rude pe o trăsătură comportamentală sau prin cuantificarea contribuţiei genetice pentru o trăsătură (van Os şi colab, 2009).

Modelarea ecuaţiilor structurale a fost aplicată preponderent în studiile observaţionale, în special în cele de tip transversal. În studiile experimentale procedura a fost folosită pentru studierea efectelor variabilelor cu rol de mediatori.

MacCallum (2000) a prezentat pe larg posibilitatea de extindere a aplicării modelării ecuaţiilor structurale în cercetările cu designuri particulare. MacCallum a menţionat în acest sens modelarea eşantioanelor multiple: un model este potrivit simultan datelor obţinute pe eşantioane extrase din diferite populaţii. Printr-o astfel de abordare se poate testa invarianţa parametrilor critici la nivelul diferitelor grupuri. Similaritatea structurii covarianţelor variabilelor observate în cadrul grupurilor poate fi atribuită unor parametri care sunt invariabili la nivelul grupurilor, iar diferenţele pot fi atribuite unor parametri care variază între grupuri. O altă direcţie de aplicare se referă la modelarea mediilor variabilelor observate, împreună cu cea a varianţelor şi covarianţelor. Metoda este utilă în cazul designurilor cu mai multe eşantioane în cadrul cărora diferenţele dintre medii pe variabilele observabile pot fi explicate prin diferenţele dintre mediile pe variabilele latente. Modelarea mediilor este folosită şi în analiza măsurătorilor repetate. În aceste cazuri modelul poate să explice varianţele şi covarianţele dintre măsurătorile repetate ale variabilelor observabile realizare de-a lungul timpului.

În cadrul studiilor observaţionale longitudinale procedura a fost aplicată pentru designurile secvenţiale şi cu măsurători repetate. In designului secvenţial variabile diferite sunt măsurate în momente diferite şi modelul specifică efectele variabilelor de la un anumit dat asupra variabilelor de la momentele următoare. Se urmăreşte *pattern*-ul influenţelor care operează de-a lungul timpului la nivelul diferitelor variabile. In designul cu măsurători repetate, aceleaşi variabile sunt măsurate de fiecare dată. Sunt urmărite relaţiile dintre măsurătorile repetate pe aceleaşi variabile, precum şi *pattern*-ul schimbării de-a lungul timpului. Cele două designuri pot fi combinate (MacCallum, 2000).

MacCallum (2000) a discutat utilizarea modelării ecuaţiilolr structurale pentru două tipuri particulare de designurile cu măsurători repetate. Metoda poate fi aplicată

modelelor autoregressive: o variabilă este măsurată în diferite momente de timp, iar modelul specifică seriile de efecte autoregressive, în care fiecare variabilă măsurată la momentul t influenţează variabila de la momentul t +1. O altă direcţie de aplicare se referă la modelele curbelor latente (*latent curve models*), numite şi modele ale curbei de creştere (*growth curve models*). Aceste modele au în vedere diferenţele interindividuale în privinţa modificării intraindividuale. Modelele curbelor latente pot fi analizate şi prin analiza factorială confirmatorie în care sunt modelate varianţele, covarianţele şi mediile măsurătorilor repetate ale variabilelor manifeste. Factorii sau curbele latente, reprezintă diferite aspecte ale schimbărilor care intervin de-a lungul timpului, precum: nivelul, modificarea liniară, accelerarea. În conformitate cu modelul, fiecare vector individual al măsurătorilor repetate pe variabilele manifeste este reprezetat ca o combinaţie liniară a acestor curbe latente MacCallum (2000). Willett şi Sayer (1994) au descris şi au aplicat această abordare într-un studiu în care sexul şi expunerea la comportamentul deviant au fost folosite pentru a prezice modificarea comportamentului deviant pe parcursul adolescenţei.

Potrivit lui MacCallum (2000), modelele curbei latente pot să fie folosite în designurile cu mai multe eşantioane în care măsurătorile repetate ale variabilei sunt obţinute pe eşantioane provenind din diverse populaţii. Un asemenea model permite studierea diferenţelor dintre grupuri în privinţa schimbării. El se poate aplica şi în studiile cu grup de control pentru a se compara curbele de modificare ale unor indicatori în urma aplicării unor proceduri intervenţionale. Abordarea a fost folosită de Raykov (1995) pentru a investiga efectul antrenamentului cognitiv asupra schimbărilor intervenite la nivelul inteligenţei fluide pe parcursul îmbătrânirii. Modelele curbei latente aplicate unor designuri cu eşantioane multiple pot fi utile şi în cercetările care folosesc cohorte secvenţiale pentru a studia procesele de îmbătrânire sau de dezvoltare. Asemenea designuri permit eliminarea problemelor legate de obţinerea unor evaluări repetate pe un singur eşantion pe o perioadă mai lungă de timp; strategia este înlocuită cu evaluarea unor cohorte multiple care sunt evaluate pe perioade mai scurte de timp, cohortele diferenţiindu-se în privinţa vârstei la prima evaluare.

Modelarea ecuaţiilor structurale poate fi utilizată şi pentru validarea instrumentelor de măsură (scale, inventare, chestionare, etc.). Dezvoltarea unei măsuri a unui construct presupune validarea relaţiilor presupuse dintre construct şi indicatorii lui (validitatea de construct). Indicatorii sunt în acest caz itemii individuali sau combinaţiile lor. Analiza factorială confirmatorie este folosită pentru evaluarea structurii factoriale a scalei. Validitatea de construct a scalei este probată atunci când prin analiza factorială se confirmă presupusa structură dimensională a scalei. Rezultatele analizei factoriale sunt utilizate şi pentru dezvoltarea unor forme prescurtate ale instrumentului, pentru evaluarea validităţii de construct în diferite contexte sau pentru a se modifica scala atunci când validitatea ei de construct nu a fost probată (MacCallum, 2000).

Procedura trăsături multiple-metode multiple (*multitrait-multimethod*) presupune evaluarea unor trăsături multiple prin metode multiple. În modelele unor astfel de matrici sunt prezente trăsăturile şi factorii-metodă (variabile latente) care sunt combinate aditiv sau multiplicativ pentru a se obţine corelaţiile observate dintre variabilele măsurate. Procedura a fost folosită pentru verificarea validităţii discriminative şi concurente a scalelor prin evaluarea comparativă a unor modele aditive alternative.

Atunci când un anumit instrument este folosit pentru a se face comparaţii între gupuri populaţionale sau între evaluări realizate în diferite momente de timp, aceste comparaţii se bazează pe presupunerea că acelaşi construct a fost măsurat în grupuri diferite şi în ocazii diferite. Supoziţia invarianţtei măsurătorilor poate fi testată prin utilizarea analizei factoriale confirmatorii, în cadrul căreia sunt incluse şi structurile medii pentru a se putea compara mediile variabilelor latente de-a lungul grupurilor şi a ocaziilor (MacCallum, 2000).

Green şi Dunn (2008) au subliniat importanţa integrării procedurilor experimentale moderne şi a metodelor statistice de analiză a relaţiilor cauzale pentru a se putea aprofunda studierea tulburărilor de dezvoltare complexe. Se pune problema de a folosi posibilităţile oferite de dezvoltarea recentă a designurilor studiilor randomizate pentru intervenţii complexe şi a modelelor de studiere a relaţiilor cauzale.

Evidenţierea factorilor multipli care influenţează evoluţia tulburărilor de dezvoltare a avut implicaţii în plan terapeutic, în sensul dezvoltării unor proceduri terapeutice mai complexe şi multimodale. S-au dezvoltat designuri hibride pentru studiile clinice din acest domeniu; acestea introduc elemente din studiile longitudinale în designul clasic al studiilor clinice randomizate. Studiile experimentale sugerează metode şi ipoteze privind mediatorii proximali sau moderatorii efectelor terapeutice, design-ul studiilor longitudinale adaugă analiza măsurătorilor repetate a unor potenţiali factori de risc sau cu rol protector. În principiu, aceste designuri hibride pot să fie folosite pentru a se studia probleme diverse, de exemplu efectele cauzale în tulburări complexe, interacţiunile gene-mediu şi efectele factorilor de risc sau cu rol protector în dezvoltare. S-a avansat ideea de a se combina studiile clinice intervenţionale cu metodele statistice specifice studiilor observaţionale. În ultimele decade s-au dezvoltat metodele statistice care pot fi folosite pentru modelarea influenţelor unor covariaţi post-randomizare (gradul de complianţa la tratament, mediatori potenţiali) asupra rezultatelor. De obicei, în studiile clinice tradiţionale aceste variabile nu sunt incluse în analiză, fapt ce poate vicia rezultatele. Asemenea variabile pot pune mari probleme inferenţei valide în studiile clinice. Prezenţa lor distorsionează rezultatele atunci când se folosesc metodele obişnuite de regresie pentru apreciarea efectelor tratamentului.

Soluţia poate veni din direcţia metodelor statistice moderne – modelarea ecuaţiilor structurale – care permit atât evaluarea efectelor directe, cât şi a celor indirecte (mediate) asupra rezultatului în studiile clinice în care există mediatori. Se poate ajunge astfel la o mai bună înţelegere a lanţului cauzal care explică efectul tratamentului. Autorii au apreciat că există o potenţială sinergie între dezvoltarea

metodologiei de studiere a relaţiilor cauzale, nevoia de a modela mai bine procesele şi rezultatul intervenţiilor terapeutice complexe şi cercetarea fundamentală în psihiatrie. Deciziile clinice, la fel ca şi cercetările ştiinţifice se bazează pe proceduri implicite de stabilire a relaţiilor cauzale. Noile metode de studiere a relaţiilor cauzale bazate pe modelarea ecuaţiilor structurale pot contribui la o mai bună înţelegere a modului în care intervenţiile terapeutice îşi exercită efectul, oferiind totodată posibilitatea de testare a unor ipoteze ştiinţifice importante (Green şi Dunn, 2008).

ANALIZA DE CLUSTER

Cluster-ul este o grupare de indivizi asemănători. Analiza de cluster *(cluster analysis)* este o metodă de grupare empirică a subiecţilor pe baza similarităţilor dintre ei. (Hartigan, 1975). Prin aplicarea ei, un eşantion de subiecţi poate fi împărţit subgrupuri omogene. Ea poate fi folosită pentru derivarea de profile tipice care pot servi ulterior pentru dezvoltarea unor clasificări empirice.

Fiecare individ este evaluat pe mai multe variabile, scorurile astfel derivate definesc un profil specific. Se măsoară similitudinea dintre profile şi se aplică diferite metode de grupare a indivizilor cu profile asemănătoare. Se definesc astfel mai multe grupări, persoanele din interiorul unei grupări asemănânându-se între ele şi deosebindu-se de cele din afara grupării.

Un profil al scorurilor unui individ are trei componente: nivelul (media scorurilor pe variabile), variabilitatea (suma diferenţelor dintre scorul pe fiecare variabilă şi media scorurilor individului) şi forma (informaţia rămasă după eliminarea nivelului şi a variabilităţii) (Lemineur,1971). Pentru evaluarea similitudinii profilelor individuale se folosesc două tipuri de măsuri:

– distanţa care este suma diferenţelor dintre punctele corepunzătoare ale profilelor. Distanţa ca măsură a similitidunii ţine cont de toate cele trei componente ale profilelor. Calcularea distanţei presupune existenţa aceleaşi unităţi de măsură pentru toate variabilele. Dacă se lucrează cu scoruri standardizate similitudinea se va referi numai la forma profilelor, standardizarea eliminând informaţia referitoare la nivel şi la variabilitate (Lemineur, 1971);

– vectorul produselor, suma produselor încrucişate dintre elementele corespunzătoare ale profilelor; corelaţia şi covarianţa fac parte din această categorie de măsuri ale similitudinii.

Analiza de *cluster* presupune calcularea unor indici multivariaţi de similitudine între profile şi aplicarea unor metode de grupare a profilelor asemănătoare. Ea constă într-o căutare logică şi sistematică a unor grupări omogene, mutual exclusive, care sunt formate din indivizi asemănători între ei şi diferiţi în raport cu cei din alte grupări (Overall şi Klett, 1972).

Principalele probleme metodologice care se pun în cazul analizei de *cluster* se referă la: alegerea variabilelor pe baza cărora se va realiza gruparea, tipul de

procedură de grupare care se va utiliza, criteriul matematic care se va folosi pentru a se determina apartenenţa la o grupare, numărul adecvat de grupări care urmează a fi generate, validarea *cluster*-ilor derivaţi.

Variabilele pe care se realizează evaluarea indivizilor trebuie să fie relevante în raport cu scopul grupării, să măsoare caracteristicile indivizilor din domeniul studiat, să reprezinte posibile dimensiuni a priori de clasificare. Este necesar ca ele să fie evaluate pe scale de măsură comparabile.

Numărul de proceduri de grupare este foarte mare. Hartigan (1975) le-a prezentat în funcţie de algoritmul de grupare folosit: a. sortarea, implicând partiţii succesive în funcţie de scorurile indivizilor pe variabilele evaluate; b. schimbarea, plecând de la o partiţie iniţială se obţin noi partiţii prin mutarea unui individ dintr-o grupare în alta; c. comasarea, reunirea succesivă a elementelor şi a claselor celor mai asemănătoare; d. împărţirea succesivă a grupului iniţial; e. adiţionarea, bazată pe adăugarea de noi indivizi la o structură deja definită. Numărul procedurilor care se obţin prin folosirea unor astfel de algoritmi este destul de mare, în jur de 100 după estimările unele estimări (Blashfield şi Leslie,1979). Metodele diferite pot să genereze grupări distincte şi alegerea lor trebuie făcută în funcţie de obiectivul urmărit şi de caracteristicile datelor.

Se face distincţia între metode ierarhice, care pornesc de la un număr mare de clusteri care sunt comasaţi treptat pe parcursul analizei, şi metode de partiţie în care procedura este inversă, grupul iniţial partajându-se treptat într-un număr crescând de subgrupări. Se vorbeşte de metode de grupare bazate pe adiţionarea de noi indivizi la nişte nuclee de grupare sau de metode bazate pe restrîngerea treptată a unor grupări pentru a le asigura omogenitatea.

Unele proceduri presupun stabilirea de la început a numărului de grupări care urmează a fi derivate, altele nu fixează acest număr, dar precizează limitele pentru apartenenţa la o grupare şi criteriile de dissimilaritate dintre diferite grupări. Aceşti indici se bazează pe măsuri ale varianţei.

Stabilitatea şi validitatea grupărilor obţinute este una dintre problemele importante în acest tip de analiză. Grupările derivate se bazează pe similarităţile dintre persoanele care fac parte dintr-un anumit eşantion. Stabilitatea lor va trebui să fie verificată pe alte eşantioane, înainte ca ele să poată fi folosite pentru clasificarea unor cazuri noi. Metoda folosită pentru derivarea grupărilor va influenţa într-o oarecare măsură stabilitatea lor. Metodele care pleacă de la analiza similitudinii dintre un număr mic de indivizi (doi-trei), pentru a identifica nuclee de grupare la care vor fi adiţionaţi alţi indivizi, sunt influenţate într-o mai mare măsură de variabilitatea datelor, în comparaţie cu metodele care se bazează pe analiza relaţiilor dintre toţi indivizii grupului (Overall şi Klett, 1972). Mărimea eşantionului influenţează stabilitatea grupărilor care se derivă. Cu cât volumul eşantionului este mai mare, cu atât creşte probabilitattea de manifestare a tuturor tipurilor caracteristice unei populaţii. În plus, eşantioanele mari oferă şi posibilitatea validării la nivelul întregului lot a grupărilor derivate într-un sublot. S-a propus folosirea de proceduri diferite de grupare

pentru a se putea verifica stabilitatea *cluster*-ilor. Overall şi Hollister (1980) au aplicat, pe parcursul mai multor ani, metode diferite de grupare, pe un număr mare de eşantioane de depresivi internaţi sau din ambulator, cu vârste diferite, pentru verificarea stabilităţii grupării în trei clase a acestor bolnavi. Pentru a asigura stabilitatea grupărilor, Andreasen şi colab. (1980) au folosit o procedură de realocare a pacienţilor de la un cluster la altul, printr-un program iterativ de realocare.

Pentru validarea *cluster*-ilor derivaţi, în cele mai multe studii s-a folosit criteriul răspunsului terapeutic; au fost examinate particularităţile răspunsului la tratament pentru cazurile aparţinând unor grupări diferite şi s-au analizat diferenţele la nivel bivariat şi multivariat (analiză de varianţă, analiză discriminantă) (Blashfield şi Leslie în 1979, Overall şi Hollister în 1980, Andreasen şi colab. în 1980, Morey şi Blashfield în 1981). Mai rar au fost folosite şi alte criterii de validare: istoricul bolii, factorii genetici, prognosticul (Andreasen şi colab.,1980).

Prezentăm în continuare câteva dintre metodele de grupare folosite în studiile clinice (Overall şi Klett, 1972).

Una dintre procedurile aditive clasice identifică nuclee sau centre de grupare formate dintr-un număr mic de indivizi asemănători şi adiţionează apoi la aceste nuclee alte profile, între anumite limite prestabilite ale indicilor de similaritate-disimilaritate. Se poate folosi atât distanţa, cât şi corelaţia pentru măsurarea similitudinii profilelor. Fiecărui nucleu i se adaugă treptat indivizii care satisfac cerinţa de similaritate intragrup. Procedura de adiţionare se întrerupe atunci când nu se mai identifică profile care să poată fi incluse. Se defineşte apoi un nou nucleu de grupare şi se aplică aceeaşi procedură de adiţionare ca şi în cazul primului nucleu. Procedura se întrerupe atunci când nu se mai pot identifica noi nuclee de grupare. Printr-o astfel de metodă numărul de grupări creşte treptat, dar volumul celor deja definite nu se mai modifică pe parcursul analizei. Metoda are dezavantajul că derivarea grupărilor se bazează pe analiza relaţiilor dintre un număr mic de profile între care pot să existe asemănări pur întâmplătoare; grupările derivate pe baza acestei metode sunt mai puţin stabile, definirea lor fiind influenţată de particularităţile unui număr mic de indivizi.

Analiza de *cluster* ierarhică identifică grupări omogene, plasând iniţial fiecare individ într-un cluster separat şi combinând apoi *cluster*-ii. La fiecare pas se calculează statisticile pe baza cărora se poate alege soluţia cea mai bună. Metoda foloseşte distanţa ca măsură a similitudinii şi ea este indicată în cazul unor eşantioane de volum mic.

O metodă de grupare bazată pe divizare împarte mai întâi grupul iniţial în două subgrupuri. Apoi fiecare subgrup este împărţit în alte două clase şi se continuă aşa până la obţinerea soluţiei optime. Se urmăreşte obţinerea unor grupări cât mai „dense" posibil din punctul de vedere al unui criteriu specificat. Subdivizarea cea mai bună va fi aceea care asigură o valoare minimă a varianţei intragrupare şi o valoare maximă a varianţei intergrupări (Lemineur, 1971).

O altă metodă de grupare aplică analiza factorială de tip Q matricei corelaţiilor dintre profilele tuturor persoanelor. Se derivă factori prin aplicarea metodelor

obişnuite de analiză factorială. Factorii pot fi consideraţi tipuri ideale. Saturaţiile indică relaţia dintre indivizi şi tipurile ideale. Este de dorit să se obţină o soluţie factorială simplă în care fiecare individ să aibă o relaţie mai strânsă cu un anumit factor (saturaţie mai mare). Dacă se obţine o astfel de structură, indivizii care au relaţia cea mai strânsă cu fiecare tip ideal sunt grupaţi împreună. Sânt derivate apoi profilele-prototip pentru fiecare grupare prin calcularea mediei scorurilor indivizilor care au relaţia cea mai strânsă cu tipul respectiv. Aceste scoruri pot fi folosite ulterior pentru clasificarea unor noi cazuri. Se pot aplica diferite metode de analiză factorială pentru a se obţine o structură cât mai simplă. Rotaţia poate fi aplicată într-o procedură de grupare de rangul doi, folosind ca punct de plecare grupările derivate anterior (Overall şi Klett, 1972). Se realizează rotaţii ale vectorilor profil deja definiţi, ceea ce duce la modificări succesive ale raporturilor dintre ei. În cazul utilizării analizei factoriale, pentru derivarea grupărilor se ţine cont de relaţiile dintre toţi membrii grupării şi astfel soluţiile sunt mai stabile. Printr-o astfel de metodă se obţin tipuri clar diferite pentru că după fiecare extragere a unui factor varianţa asociată lui este extrasă din matrice (Overall şi Klett, 1972).

În încercarea de a se identifica configuraţiile profilelor psihopatologice manifeste, reprezentative pentru populaţia psihiatrică generală, Overall şi Klett (1972) au supus unor analize de *cluster* succesive profilele evaluărilor pe BPRS ale unui număr de 2000 de bolnavi psihici. S-au realizat mai întâi analize factoriale cu rotaţie pe 50 de grupuri. S-a reaplicat apoi metoda de grupare cu rotaţie, folosind de această dată mediile *cluster*-ilor derivaţi în cele 50 de analize iniţiale, în scopul grupării *cluster*-ilor derivaţi anterior. S-a ajuns astfel la definirea a 6 *cluster*-i prototip. În final s-a realizat o clasificare a unui număr de 3000 de profile BPRS ale unor bolnavi psihici pe baza asemănării lor cu clusterii prototip derivaţi anterior.

Analiza tipurilor (*linear typal analysis*) este o metodă de studiere a relaţiilor dintre indivizi şi tipurile bazale. Se pleacă de la presupunerea că într-un grup eterogen de persoane se pot identifica câteva tipuri pure. Un individ dat reprezintă o combinaţie particulară a câtorva tipuri pure, dar el se apropie mai mult de un anumit tip. Analiza urmăreşte: evidenţierea acestor tipuri bazale pure, precizarea numărului şi a naturii lor; definirea vectorului prototip al scorurilor pentru fiecare tip pur, determinarea asemănărilor dintre fiecare individ şi fiecare dintre tipurile pure ipotetice (Overall şi Klett, 1972). Dacă majoritatea indivizilor se aseamănă în special cu unul şi numai cu unul dintre tipurile pure, atunci se poate realiza o grupare a persoanelor prin repartizarea fiecăreia în clasa reprezentată de tipul pur cu care are cele mai multe asemănări (Overall şi Klett, 1972). Fiecare tip trebuie să definească configuraţia profilului unui subgrup de indivizi şi să contribuie în mică măsură la definirea profilului celorlalţi indivizi.

Analiza de *cluster* cu k-medii este indicată atunci când numărul de cazuri este mare. Se indică de la început numărul de grupări care urmează să se derive. Dacă printr-o analiză de *cluster* anterioară s-au derivat deja centrele unor grupări, acestea pot să fie specificate şi analiza va clasifica cazurile în funcţie de ele. Pe parcursul

clasificării se pot menţine centrele de grupare definite iniţial sau valorile lor pot să fie actualizate pe măsură ce se introduc noi cazuri.

Derivarea grupărilor nu constituie decât o primă etapă; ea este urmată de verificarea stabilităţii şi de validarea grupărilor generate, proces laborios care presupune analize de grupare succesive, pe noi eşantioane. În cazul *cluster*-ilor derivaţi de Overall şi Hollister (1980) această verificare s-a prelungit pe parcursul mai multor ani. Analizele de grupare, realizate iniţial pe eşantioane de veterani de război depresivi, au dus la identificarea a trei grupări: depresivi anxioşi, depresivi ostili, depresivi cu lentoare psihomotorie. S-au realizat apoi numeroase alte analize pe eşantioane diferite de depresivi (spitalizaţi, din ambulator, cu istoric de boală sau cu vârste diferite). Rezultatele a cinci serii de analize au fost comunicate la un moment dat. S-au folosit mai multe metode de grupare diferite, uneori acestea fiind aplicate succesiv pe acelaşi eşantion. De exemplu, cele 24 de grupări, rezultate în urma a şase analize preliminare, au fost supuse unei analize factoriale de ordinul al doilea pentru a se identifica configuraţiile care erau suficient de asemănătoare încât să poată fi grupate împreună; s-au derivat prin această analiză trei grupări de ordinul al doilea. Toate cele cinci serii de analize au confirmat gruparea în trei clase a depresivilor, dar au apărut unele diferenţe între profilele medii derivate prin analize succesive, ceea ce i-a determinat pe autori să sublinieze că, pe lângă elemente comune, există şi un grad destul de mare de variabilitate în populaţia depresivilor.

Analiza de *cluster* a fost destul de des folosită pentru clasificarea empirică a bolnavilor cu tulburări depresive (Paykel, 1971, Overall şi Hollister, 1980, Blashfield şi Leslie, 1979, Andreasen şi colab., 1980). S-au folosit în acest scop auto- sau hetero-evaluări ale simptomelor pe diverse scale (BPRS, Hamilton, Zung). Metoda de grupare cel mai des folosită a fost analiza factorială. Puţine studii au folosit mai multe metode diferite de grupare. În ciuda diversităţii eşantioanelor, a variabilelor evaluate, a metodelor de grupare folosite, există câteva puncte de convergenţă a rezultatelor. Cele mai multe studii au pus în evidenţă 3-5 grupări empirice ale bolnavilor depresivi. În toate s-a regăsit un *cluster* endogen/psihotic/inhibat. În privinţa depresivilor nevrotici, toate studiile au fost de acord că această categorie este prea eterogenă pentru a putea să fie cuprinsă într-un singur *cluster*. Au apărut frecvent grupările depresiv-ostil şi depresiv-anxios. (Blashfield şi Leslie, 1979). Paykel (1971) a obţinut o structură de grupare ierarhică. La primul nivel s-au identificat două grupări: una formată din pacienţi mai vârstnici, cu forme de boală mai severe şi o alta formată din bolnavi mai tineri, cu forme mai uşoare de boală. Divizarea acestor prime grupări a dus la definirea unui număr de patru grupări. Prima grupare, formată din pacienţi cu forme de boală mai severe, uneori delirante, cu o funcţionare premorbidă bună a corepuns depresiei psihotice. Cea de a doua grupare a cuprins pacienţi a căror simptomatologie depresivă a avut o severitate moderată şi care prezentau simptome anxioase, un istoric de boli somatice multiple şi nevrozism accentuat. Cea de a treia a inclus pacienţi depresivi iritabili, iar cea de a patra a cuprins pacienţi mai tineri, cu forme relativ uşoare de boală, dezvoltate pe fondul unei tulburări de personalitate.

Grupările derivate au fost considerate drept concordante cu distincţia psihotic-nevrotic. Grupul depresivilor nonpsihotici s-a dovedit a fi destul de eterogen.

Metoda analizei de *cluster* bazată pe identificarea unor nuclee de grupare şi adiţionarea treptată a indivizilor asemănători au fost folosită şi pentru gruparea depresivilor în funcţie de trăsăturile lor de personalitate (Popescu şi Ionescu, 1985).

În câteva studii metodele analizei de *cluster* au fost utilizate pentru clasificarea empirică a persoanelor cu tentative de suicid (Kiev, 1976). Au fost evaluate: seriozitatea tentativei de suicid, contextul social, conflictele interpersonale, nivelului global de funcţionare, reţeaua de sprijin social. S-a acordat o atenţie specială opiniei pe care persoanele semnificative din anturajul pacientului o aveau în privinţa simptomelor pacientului şi a nevoii ca el să fie tratat, precum şi discrepanţei dintre punctul de vedere al pacientului şi cel al persoanei semnificative. Tipurile de profile derivate au fost corelate cu caracteristicile tentativei. Riscul de suicid a fost mai mare în cazul pacienţilor cu tulburări nevrotice, cu simptome depresive şi anxioase, cu tulburări de personalitate şi la cei care nu mai reveniseră la control. Paykel şi Rassaby (1978) au realizat o analiză de *cluster* a persoanelor cu tentative de suicid care au ajuns la serviciile de urgenţă dintr-un oraş american. Fiecare caz a fost codat pe 14 variabile referitoare la aspectele socio-demografice, numărul de tentative anterioare şi severitatea depresiei. S-au aplicat mai multe metode de cluster şi s-au derivat 3 grupări ale cazurilor. Analiza caracteristicilor acestora a oferit informaţii utile pentru studierea în continuare a aspectelor etiologice şi a celor de psihoprofilaxie.

Diverse studii au analizat posibilitatea de derivare empirică a unor tipologii ale alcoolicilor; pentru a exemplifica numai două dintre aceste direcţii se poate menţiona analiza de *cluster* bazată pe evaluarea trăsăturilor lor de personalitate (Morey şi Blashfield, 1981) sau cea în care s-a plecat de la evaluarea variabilelor socio-demografice şi psihosociale (Finney şi Moss, 1979). Similitudinea profilelor a fost apreciată atât prin distanţă, cât şi prin corelaţie. În unele studii s-au validat grupările derivate în raport cu criterii externe sau s-a examinat stabilitatea *cluster-ilor* pe alte eşantioane.

Pentru a analiza în ce măsură gruparea empirică a bolnavilor psihici corespunde categoriilor diagnostice, Everitt şi colab.(1971) au folosit documentele medicale corespunzătoare unui număr de 250 de internări consecutive din două arii geografice: britanică şi americană. S-au selectat 70 de variabile din documentele medicale şi prin analiza componentelor principale s-au derivat 10 factori. S-au aplicat două metode diferite de analiză de *cluster* pentru cazurile din fiecare arie geografică, folosind scorurile pe cele 10 componente. În toate analizele s-au obţinut câţiva *clusteri* distincţi, aceştia corespunzând fazelor maniacală şi depresivă a psihozei maniaco-depresive, schizofreniei acute paranoide şi schizofreniei cronice sau reziduale. *Cluster*-ii maniacal şi cel schizofren paranoid au fost cei mai bine definiţi, iar cel schizofren rezidual a fost cel mai slab definit. Nu s-a observat o tendinţă de grupare a bolnavilor cu nevroze, cu tulburări de personalitate sau cu consum abuziv de alcool în nici una dintre analizele realizate.

Lora şi colab.(2001) au folosit analiza de *cluster* pentru a deriva grupări ale bolnavilor schizofreni aflaţi în evidenţa serviciilor de sănătate mintală. Primul *cluster* a inclus pacienţii cu forme uşoare de boală care apelau în mică măsura la serviciile medicale. Cel de al doilea a grupat pacienţii cu o severitate scăzută a simptomelor, dar cu dizabilităţi mai accentuate, care puneau probleme destul de mari familiei şi care foloseau intens serviciile comunitare. Pacienţii din cea de a treia grupare prezentau disabilităţi importante şi simptome pozitive severe, constituiau o sursă de stres pentru familie şi apelau frecvent la serviciile comunitare. Cea de patra grupare a inclus pacienţi cu disabilităţi foarte pronunţate şi cu simptome negative severe; povara resimţită de familia acestora a fost apreciată drept moderată. Pacienţii din această grupare apelau frecvent la serviciile spitaliceşti şi în mai mică măsură la serviciile comunitare.

John şi colab. (1992) au folosit analiza de *cluster* pentru clasificarea pacienţilor cu diferite diagnostice psihiatrice pe baza unor variabile neurometrice. Datele preliminare au evidenţiat faptul că grupurile diagnostice, definite conform criteriilor DSM III-R (APA, 1987), includeau subgrupuri de pacienţi cu caracteristici patofiziologice foarte diferite, iar într-un acelaşi *cluster* definit prin prezenţa unui profil patofiziologic similar erau prezenţi pacienţi cu diagnostice psihiatrice diferite. Autorii au considerat că folosirea criteriilor fiziologice pentru clasificarea pacienţilor ar putea oferi informaţii utile pentru abordarea terapeutică diferenţiată.

Potrivit lui Everitt (1995), analiza se *cluster* este folosită de obicei pentru a se obţine o mai bună organizare a unui volum mai mare de date. În unele situaţii, prin aplicarea ei se caută soluţii pentru a se putea reprezenta trăsăturile de bază ale datelor. S-au propus nenumărate metode pentru derivarea de *cluster-i* şi soluţiile obţinute prin aplicarea lor sunt de multe ori diferite. De fiecare dată rezultatele trebuie analizate cu multă atenţie pentru a se evita soluţiile artificiale. Alegerea metodei trebuie să fie ghidată de întrebările formulate la începutul oricărei cercetări. Interpretarea rezultatelor obţinute prin aplicarea metodelor trebuie să se facă în contextul ipotezelor formulate şi prin raportarea la datele existente în literatura de specialitate. Metoda este numai un mijloc pentru a rezolva problema. Selecţia metodei se face în funcţie de ipoteză şi de designul folosit pentru testarea ei. O căutare oarbă, la întâmplare poate fi uneori deschizătoare de noi orizonturi, dar de cele mai multe ori duce la acumularea unor date greu de interpretat pentru că nu au fost obţinute în condiţii controlate, riguroase.

Bibliografie

Becker L. – Effect size. http://www.uccs.edu/-lbecker/psy590/es.htm. 2003

Chow S.-C., Liu J.-P. – Design and analysis of clinical trials. Concepts and methodologies. New York, John Wiley & Sons Inc.,1998

Clocotici V. – Introducere in statistica multivariată. http://profs.info.uaic.ro/.../StatIDD.pdf, 2007

Cohen J. – Statistical power analysis for behavioral science, 2nd edition. New York, Hillsdale, Lawrence Earlbaum Associates, 1988

Darlington R.B. – Factor Analysis. http://www.psych.cornell.edu/darlington/index.htm. 1/1997

Dunn G. – *Statistics in psychiatry.* Londra, Arnold, 2000

Egger M., Smith G. D., Phillips A. N. – Meta-analysis. Potential and promise. *Brit. Med. J.,* 1997; 315:7119, 7121, 7122, 1998; 316:7126

Fergusson G.A. – *Statistical analysis in psychology and education,* 5th. New York, McGraw Hill Book Company, 1981

Fleming J.A., Hsieh C.-C. – Introduction to epidemiological research methods, în M.T. Tsuang, M.Tohen (eds.), *Textbook in Psychiatric Epidemiology,* 2nd edition. New Jersey, John Wiley & Sons Inc. Hoboken, 2002

Freeman C., Tyrer P. – *Research methods in psychiatry.* A beginner's guide, ed. a II-a, Londra, The Royal College of Psychiatrists, 1992

Garson G.D. – Factor analysis. http://faculty.chass.ncsu.edu/garson/PA765/factor.htm. Structural equation modeling. http://faculty.chass.ncsu.edu/garson/PA765/structur.htm

Hair J.F., Black B., Babin B., Anderson R.E., Tatham R.L. – *Multivariate data analysis,* ed. a VI-a, New York, Upper Saddle River, Prentice Hall, 2006

Hinkle D.E, Wiersma W., Jurs S.G. – *Applied statistics for the behavioral science,* third edition. Boston, Houghton Mifflin Company, 1994

Harris A.D., McGregor J.C., Perencevich E.N., et al – The use and interpretation of quasi-experimental studies in medical informatics, *J. Am. Med. Inf. Ass.*, 2006:13:16-23

Hollander M., Wolfe D.A. – *Nonparametric statistical methods,* 2nd edition. New York, John Wiley&Sons, Inc, 1999

Issac S., Michael W.B. – *Handbook in research and evaluation.* San Diego, Edits Publishers, 1979.

Johnson T. – Clinical trials in psychiatry: background and statistical perspective, *Statistical Methods in Medical Research,* 1998:7:209-234.

Kerlinger F.N. – *Foundation of Behavioral Research,* ed. a II-a. New York, Holt, Rinehart and Winston, Inc, 1973.

Krauth J. – *Experimental design. A handbook and dictionary for medical and behavioral research.* Amsterdam, Elsevier Science, 2000.

Marks D.M., Thanaseelan J., Pae C. - U. – Innovation in clinical research design and conduct in psychiatry: shifting to pragmatic approaches, *Psychiatry Investigation,* 2009:6:1-6.

Neill J. – Meta-analysis. Research methodology, http:// wilderdom.com/research/meta-analysis.html, 2006.

Overall J.E., Let C.J. – *Applied multivariate analysis.* New York, McGraw Hill Book Company, 1972.

Rosenbaum P.R. – Observational study, in Everitt B.S. & Howell D.C. (eds.): *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science.* Chichester, John Wiley&Sons, Ltd, vol. 3:1451-1462, 2005.

Rotariu T., Bădescu G., Culic I., Mezei E., Mureşan C. – *Metode statistice aplicate în ştiinţele sociale.* Iaşi, Polirom, 2000.

Sava F. – *Analiza datelor în cercetarea psihologică.* Cluj-Napoca, ASCR, 2004.

Shadish W. R., Cook T.D., Campbell D. T. – *Experimental and quasi-experimental designs for generalized causal inference.* Boston, Houghton Mifflin, 2002.

Siegel S., Castellan J.N. – *Nonparametric statistics for the behavioral science.* ed. a II-a, New York, Mcgraw-Hill Book Company, 1988.

Sprent P., Smeeton N.C. – *Applied nonparametric statistical methods.* third edition, Test in Statistical Science Series, Boca Raton, Chapman & Hall/CRC, 2007.

Trochim W.M. – Research Methods. Knowledge Base. http://www.socialresearchmethods. Net, 2006.

Winer B.J. – Statistical principles in experimental design. New York, McGraw Hill Book Company Inc., 1962.

Index

A

abcesul cerebral 647
Abilify 137
abulia 72
abuz de substanţe 500
– şi dependenţă de alcool 220
– de o substanţă 206
– sau dependenţă de alcool 468
acamprosat 279
acidul gamma-aminobutiric 399, 472
ADAS 835
adicţia 212
afazia 65
agitaţia psiho-motorie 85
agomelatina 151, 712
agorafobia 498-499, 500
agramatisme 65
AIMS 828
alcoolemia 269
alcoolism 221, 226-227, 228, 229, 255, 644, 791
alexitimia 69
alianţa terapeutică 438
alienaţie mentală 764
alprazolam 106, 110, 499, 503
ambivalenţa afectivă 70
amfetamine 332, 747
amisulprid 135, 750
amitriptilina 115, 300
amnezia 53
– disociativă 562, 564, 787
– psihogenă 562
anafranil 515
anemie megaloblastică 644
anhedonia 69
anomalii ale răspunsului electrodermal 413
anorexia 70
– nervoasă 70, 886
anosodiaforie 656
anosognozia 670
antialcool 282
anticipaţia genetică 849
antidepresive triciclice 142
antipsihotice atipice 128
– convenţionale 117
– neconvenţionale 128
antrenarea abilităţilor sociale 444
anxietatea 67, 495
– normală 495
– patogenică 495
– patologică 496
– socială 261
apatia 69
aripiprazol 137, 515, 713
arterita temporală 502, 680
asenapina 139
ASEX 826
ASI 824
assertive outreach 448
atacul de panică 261, 498, 501
– ischemic tranzitor 502
athymhormia 69
AUDIT 824
automatismul ambulator epileptic 664

B

BDNF 472
behaviorismul 26
beneficiu primar 545-546, 549, 560
– secundar 560
benztropină 757
beţia patologică 254
bifeprunox 139
biperiden 749, 757
bizarerie 77
black-out 250, 568, 643
boală Alzheimer 644, 707, 714
– Binswanger 674
– Crohn 683

boală Huntington 654
– Parkinson 469, 644, 653
– Tourette 512
– Wilson 502, 654
bolile prionice 647
BPRS 809, 818
bradifemia 63
bradipsihia 59
bromazepam 107
bromocriptina 757
bulimia 70
– nervosa 886
buprenorfină 309, 312, 315, 316
bupropion 146, 712, 729
buspirona 112, 281, 301, 512

C

CAGE 824
canabis 341
capacitatea de exerciţiu 771
– psihică 771, 772
carbamazepina 162, 167, 300
catalepsia 75
cenestopatia 44
cerebrolizin 175, 713, 721
CGI 831
chestionarul de evaluare a somnului Leeds 826
– satisfacţiei pacientului 822
chlorpromazin 749, 753
ciclotimia 480
CIDI 802
cipralex 145
citalopram 281, 515
cleptomanie 514, 628
clomethiazol 272
clomipramină 503, 512, 513, 515
clonazepam 165, 503
clonidina 300, 311
clopixol dépôt 128
cloralhidrat 103
clorazepat 110
clordiazepoxid 110, 273, 276
clormetiazol 116
clozapină 134, 436, 729
coaxil 150
cocaină 324, 326, 747
cognitivism 26
colita ulcerohemoragică 683
colon iritabil 500
complicaţiile somatice ale alcoolismului 241
comportament antisocial 764
– catatonic 416
comportament presuicidar 737
– ritual 510
comportamente deviante 764
comunităţile terapeutice 320
condiţionarea clasică 27
– operantă 27
confabulaţiile 56
contenţionarea fizică 753
contra-transferul 188, 551
conversia 557
convulsiile pseudoepileptiforme 560
coreea Sydenham 512
craving 207, 208, 209, 626

D

dantrolen 757
deficit de "self-monitoring" 377
– neurointegrativ 860
delirium 80, 322, 648, 670, 678, 687, 748
– tremens 230, 643, 792
delirurile sistematizate cronice 790
demenţa 475
– Alzheimer 469, 700
– consecutivă sindromului de atrofie corticală posterioară 701
– cu corpi Lewy 721
– – corpusculi Lewy 701
– determinată de traumatisme craniene 701
– din boala Parkinson 729
– – – Wilson 727
– epileptică 667
– fronto-temporală 700, 724
– Huntington 644
– indusă de alcool 701
– prionică 701
– vasculară 644, 671, 701, 714
demenţe corticale 94
– subcorticale 94
dependenţa de o substanţă 206
– fizică 209
– psihologică 209
depersonalizare 83, 498, 571
depresia 67, 464, 743
– asociată unei boli somatice 475
– atipică 466
– bipolară 475
– de doliu 475
– majoră 500, 511, 514
– – rezistentă la tratament 467
– şi suicidul 474
– post-partum 639
– – -schizofrenie 422

depresia recurentă 467
– tranzitorie post-partum 638
derealizare 83, 498
dermatita atopică 683
devianţa 764
dextrometorfanul 747
dezinhibiţie moriatică 670
dezorientare allo-psihică 78
– auto-psihică 78
dezvoltare prevalenţială 23
– psihică reactivă 22
diabetul insipid 677
– tip 2 468
diateza stres-vulnerabilitate 438
diazepam 106, 108, 110, 271, 273, 276, 297
dipsomania 666
DIS 803
discernământul 774-776, 779, 787
disforie 69, 741
disimularea 790
diskinezia acută 123
– tardivă 124
dislalii 66
dismnezii calitative 55
– cantitative 53
disociaţia 557, 562
disocierea 579
disoluţia semantică 65
dispersia semantică 65
distincţia endogen-reactiv 855
distonia acută 759
disulfiram 281, 331
donepezil 170, 720, 729
dopamina 471
doxepina 300
dromomania 666
dubla depresie 491
dublul diagnostic 255
duloxetina 155, 520, 712

E

ecmnezia 56
ecolalia 64
ecstasy 337, 747
edronax 149
efectin 147
efectul Carter 847
– cohortei de naştere 850
effexor 147
embololalia 65
emoţii exprimate 403
encefalita von Economo 512
encefalopatia hepatică 645
– hipertensivă 645
– post-TCC 644
– Wernicke 97, 250
encefalopatii metabolice 644, 680
endorfinele 211
epilepsia 644, 793
– post-traumatică 652
– temporală 644
episoade psihotice scurte 748
episodul maniacal 479
epistasis 847
erlebnisreaktion 22
escitalopram 145, 503, 515
extraversie 583

F

fantazarea 579
faza psihotică precoce 428
fenciclidină 339, 747
fenilciclidină 335
fenomenologia 27
fenomenul de lateralizare 407
fenotip 840
feocromocitom 502
fibromialgia 685
fidelitatea 801
flouxetina 281
fluanxol 128
flufenazină 749
fluoxetină 143, 155, 503, 512, 515
flupentixol 749
fluvoxamină 281, 503, 512, 515
fobia 68
– simplă 500, 504
– socială 500, 504
folie à deux 454
fuga disociativă 562, 565, 787
– epileptică crepusculară 665
furorul maniacal 789

G

gabapentin 165, 281, 331, 713
GAF 830
galantamina 170, 720
genele-candidat 853
genotip 840
ginkgo biloba 175, 713, 721
glutamat 398, 472

glutetimid 103
grupurile self-help 626

H

HADS 815
haloperidol 749, 753
– decanoat 128
halucinaţii 416
– autoscopice 47
– interoceptive 47
– proprioceptive 47
– propriu-zise 45
– transpuse 47
halucinogenele 335
halucinoza pedunculară 643
– Wernicke 643
halucinoze 45
HAM - A 814
hebetudinea 79
hemineurin 103
hepatita cronică 469
herpes simplex 647
hidroxizin 114
hiperbulia 72
hiperfuncţia corticosuprarenală 676
hiperparatiroidismul 676
hipertiroidismul 675
hipnoticele 101
hipobulia 72
hipocondria 98, 514
hipoglicemia 502
hipoparatiroidismul 675
hipotiroidismul 674

I

ideea delirantă 60
– obsedantă 60
– prevalentă 60
idei delirante 416
identificarea proiectivă 579
iloperidol 138
iluzia Fregoli 44
– sosiilor 44
iluziile auditive 44
– gustative 44
– olfactive 44
imaginea sintetică 42
imipramina 300, 504
impostura psihopatologică 547
imprinting 848
impulsiunile 76
impulsivitatea 72
incoerenţa gândirii 59
incontinenţa afectivă 69
infarctul miocardic 502
infecţia HIV 646
influenţa variaţiilor sezoniere ale naşterii 409
inhalante 345
inhibitori de colinesterază 169, 720
– selectivi ai recaptării serotoninei 143
insight 441, 495, 509, 511, 514, 784
instituţionalizarea 379
insuficienţa adreno-corticală 676
– renală 469
intelectualizarea 579
internarea nevoluntară 759
– psihiatrică nevoluntară 753
intervenţia în criză 197
intervenţii familiale 442
– psihosociale 437
interviul de calitate a vieţii Lehman 823
intoxicaţia alcoolică acută idiosincratică 792
– cu arsenic 679
– – mercur 679
– – monoxid de carbon 679
– – Pb 679
– – săruri de litiu 759
invega 137
inventarul de evaluare a insight-ului 822
– obsesivo-compulsiv Maudsley 816
– pentru depresie Beck 808
inversiunea afectivă 70
isteria de conversie 558
ixel 148
izolarea 579

î

întârzierea mentală 793

J

jargonofazia 65
jocul de noroc patologic 514, 619
jumex 174

K

ketamina 335, 747

L

la belle indifférence 560
LAAM 314
labilitatea afectivă 69
lamotrigin 281
lamotrigină 164, 713
leviracetam 174
levomepromazina 115
limbaj dezorganizat 416
linkage 382, 387, 414, 843
litiu 157, 158, 165
– intoxicaţia 159
logoreea 63
lorazepam 107, 108, 271, 275, 276, 753
LSD 747
lupusul eritematos sistemic 680
lurasidona 138

M

MADRS 811
managementul de caz 447
mania pură 480
– supraacută confuzivă 789
manie mixtă 480
manierism 59, 77
maprotilina 115
markeri 231
– biologici 386
– – în alcoolism 231
– de stare 411
– – vulnerabilitate 411, 412, 413
– reziduali 411
MAST 824
măsurile medicale de siguranţă 779
mecanisme de apărare ale eului 24
medazepam 110
medicaţia psihotropă şi psihoterapia 190
melancolia 466
melatonina 116, 172, 301, 721
memantină 729
memoria de lucru 51
– – lungă durată 52
– – scurtă durată 51
– explicită 51
– implicită 51
meningitele cronice 646
mentismul 58
meprobamat 113
mescalina 335
metadonă 309, 311, 313-316
metaqualona 116
metareprezentare 378
metasimulare 796
miansan 151
mianserină 115, 151
Michigan Alcoholism Screening Test 267
midazolam 106, 108
mild cognitive impairment 701
milnacipram 148
MINI 803
mişcarea antipsihiatrică 29
mirtazapină 115, 151, 515, 729
MMSE 836
modafinilul 331
modele ale teoriei dopaminergice 393
– sociale ale psihopatologiei 29
modelul multifactorial cu efect de prag 385
modificări ale potenţialelor evocate cerebrale endogene 413

N

nalmfena 279
naloxonă 211, 278, 400
naltrexona 277, 279, 312, 589
napoton 106
nefazodona 300
negativismul motor 75
neliniştea psiho-motorie 75
neofenomenologia 26, 28
neologisme active 65
neopsihanaliza 26
neurolepticele 117
neuroprotecţia 720
neuroticism 507, 583
nevrotismul 898
nitrazepam 106
noradrenalina 396, 471
noxyron 103
NPI 835

O

obnubilare 79
– post-paroxistică 665
obsesionalitatea pură 510
obtuzia 79
olanzapină 136, 713, 748, 753
ondansetron 281, 301
opioide 303, 304, 306
orphenadrina 757

oxazepam 103, 271, 273
oxcarbamazepină 165, 272, 713

P

pacientul violent 750
paliperidona 137
PANSS 809, 819
paragramatism 65
paralizia generală progresivă 648
paralogismul 64
paranoia 454
parasuicid 737
paratimia 69
pareidolii 43
parkinsonismul neuroleptic 655
paroxetina 155, 503, 515, 520, 729
percepţia 41
perfenazine 749
perplexitatea 79
perseverare 64
personalitatea antisocială 904
– isterică 905
– obsesiv-compulsivă 904
– paranoidă 904
– schizoidă 903
– schizotipală 903
piracetam 174, 713
piromania 629
poikilotimia 69
poliartrita reumatoidă 684
polidependenţele 261
polifagia 70
porfirie 645
– acută intermitentă 677
pregabalin 165
prevalenţa bolii bipolare pe durata vieţii 480
– la un moment dat 464, 497
– lifetime 453, 455, 458, 490, 850, 855
– pe durata vieţii 464, 489, 524, 530
– schizofreniei 354
proces psihopatologic 22, 23
programe de intervenţie precoce şi de prevenire a recăderilor 447
– recreative de reabilitare 446
proiecţia 579
prolapsul de valvă mitrală 502
prozac 143
pruncuciderea 794
PSE 804
pseudodemenţa 475
– isterică 787
pseudogravidia 541
pseudohalucinaţiile 48
pseudologia fantastica 547
pseudoreminiscenţele 56
psihanaliza 23
psihiatria comunitară 449
psiho-oncologia 678
psihoterapia 504
– de grup 200
– familială 198
– suportivă 196
psihoterapie 181
psihotismul 898
psihoza afectivă postpartum 466
– post-partum 639
psihozele endogene 22
– paranoide de involuţie 790
psilocibina 335

Q

quetiapină 136, 713, 729

R

raptusul 72, 76
– suicidar 744
reabilitarea psiho-socială 202
– vocaţională 445
reacţia catastrofică 669
– comprehensibilă 22
– conversivă 558
reacţiile personalităţii 23
– suprapersonale 23
reboxetina 149
regresia 579
remedierea cognitivă 446
remeron 151
represiunea 579
reprezentarea 41
responsabilitatea 771
rezilienţa 34
rezistenţa 188
riscul morbid lifetime 858
risperidona 136, 713, 753
rispolept 136
rivastigmina 170, 720, 729
rolul complicaţiilor obstetricale 408

S

SADS 805
SANS 820

SAPS 821
scala de anxietate socială Liebowitz 815
– – probabilitate a suicidului 825
– disabilităţii Sheehan 829
– obsesivo-compulsivă Yale-Brown 817
– pentru depresie 809
– – – Zung 812
SCAN 806
schizofrenia 351, 511, 514, 744, 788, 793
– catatonică 420
SCID 806-807
scindarea 579
SCL – 90 – R 833
scleroza multiplă 644
senzaţia 41
serdolect 137
seroquel 136
serotonina 395
sertindolul 137
sertralina 155, 503, 515, 712
sfatul genetic în bolile psihice 906
simptome negative 416
– prodromale 427
simularea 545, 552, 748, 794
sindrom alcoolic fetal (s.a.f.) 249
– Briquet 550
– catatonic 94
– conversiv 97
– de dependenţă alcoolică 224
– demenţial 92, 673
– Ganser 787
– Korsakov 251
– maniacal organic 673
– metabolic 688
– Mild Cognitive Impairment 699, 703
– Münchausen 547
– neuroleptic 755
– parkinsonian iatrogen 123
– postmenstrual 502
– premenstrual 635
– serotoninergic 758
– Wernicke-Korsakoff 644
– xenopatic 99
sinistroza 786
sistemul colinergic 401
– endocanabinoid 400
sitiofobia 70
solian 135
solilocvia 64
somatizarea 529
spectrele psihopatologice 31
St. John's Worth 515
stare confuzională 78
– crepusculară 81, 664
– disociativă 97
– oneiroidă 81
STAXI 825
stereotipii 77
– motorii 77
stroke 469
studii de agregare familială 382
– – asociere genomewide 843
– familiale 841
– pe gemeni 842
studiul copiilor adoptaţi 384
– gemenilor 383
stuporul 75, 79
– disociativ 566, 787
suboxonă 309, 316
sugestibilitatea 72
suicid 623, 737-738, 741
– colectiv 745
– la copii 744
sulpirid 750
suprasimulare 548

T

tahifemia 63
tahipsihia 58
tangenţialitatea 64
temazepam 103
tentativă de suicid 623, 737, 738
teoria ataşamentului 26
– mentalizării 26
– neurodezvoltării 404
terapia cognitiv-comportamentală 439, 504
– de grup 446
– – susţinere 441
– electroconvulsivantă 176, 436
– familială 443
– prin artă 447
testul de performanţă continuă 376
tetrabamatul 113
thiothixene 750
tiagabin 281
tiagabina 331
tiamina 272
tianeptina 150, 712
ticurile 77
timostabilizatoarele 156
tioridazina 115
tireotoxicoză 502
toleranţa 211
topiramat 165, 280, 331
torpoarea 79
training autogen 520
tranchilizantele 103
tranchilizarea 753

transferul 188
tranxene 103
trazodonă 115, 149, 300, 520, 712, 721
trecerea la act 579
triazolam 106, 108
tricotilomania 514, 632
trifluoperazina 750
trihexifenidil 749, 757
trimipramina 115
triptofan 166
trittico 149
tulburare antisocială de personalitate 261, 594
– acută de stres 521
– algică 500
– anxioasă generalizată 500
– bipolară 478
– – I 480
– – II 480
– – cu cicluri rapide 480
– ciclotimică 489
– de depersonalizare 562
– – identitate disociativă 562
– – panică 497
– – – cu agorafobie 498
– – personalitate borderline 596
– – – dependentă 606
– – – evitantă 604
– – – multiplă 566
– – – obsesivo-compulsivă 607
– – somatizare 530, 550
– delirantă 454, 514
– depresivă cu factori catatonici 467
– – de personalitate 492
– – majoră 463
– – – cu factori psihotici 466
– – sezonală 467
– disforică premenstruală 636
– dismorfică 514
– disociativă 81
– – de identitate 566, 787
– distimică 489
– explozivă intermitentă 630
– histrionică de personalitate 601
– identităţii de gen 617
– monitorizării intenţiilor celuilalt 377
– narcisică de personalitate 603
– obsesiv-compulsivă 508
– – de personalitate 514
– paranoidă de personalitate 589
– post-traumatică de stres 261
– psihotică indusă 454
– – scurtă 458
– schizoafectivă 453, 475
– schizofreniformă 458
– schizoidă de personalitate 591
tulburare schizotipală 514
– – de personalitate 593
– somatoformă 500
tulburări de personalitate 500, 667
– – transă şi posesiune 787
– disociative motorii 787
– factice 748
– intracritice 659
– paroxistice afective 663
– – ale conştiinţei 660
– – comportamentale 663
– – de gândire 663
– – – memorie 662
– – senzoriale 660
– psihice intercritice particulare 666
– – intercritice tranzitorii 663
– – în boli demielinizante 655
– – – tumorile cerebrale 657
– – paroxistice 659
– – post-stroke 668
tulburările anxioase 467
– de comportament 511
– – personalitate 84, 469, 511, 783, 793
– – – de spectru afectiv 905
– expresiei grafice 66
– false 545
– mişcărilor de urmărire oculară 413
– organice de personalitate 786
– somatoforme 529

U

ulcerul peptic 683
urticaria idiopatică cronică 684

V

valdoxan 151
validitatea 801
valproatul 163, 331
venlafaxina 147, 155, 503, 515, 520, 712
vigabatrina 281
vitamina E 721
vorbirea circumstanţială 59
vulnerabilitate 411, 414
– biologică 496
– – -cerebrală 700
– genetică 518, 700
– psihologică, cognitivă şi socială 700
– vasculară-cerebrală 700

W

wellbutrin 146

Y

YMRS 809, 813

Z

zeldox 136
ziprasidona 136, 748, 753
zolpidem 115, 721
zopiclon 721
zopiclonă 115
zuclopentixol 750
zyprexa 136